



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0521101+ | +0151111+ A +000000+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 033/19

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 40 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/02/2019

PAR

M. ZEROUALI SALAH EDDINE

Né le 01 Mai 1991 à IMOUZZER KANDAR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Leucémie myéloïde chronique - Chromosome de Philadelphie - Inhibiteurs de tyrosine kinase

JURY

- M. EL BAAJ MOHAMED**..... PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne
- Mme. BERRADY RHIZLANE**
Professeur de Médecine interne
- M. ZINEBI ALI**.....
Professeur agrégé de Médecine interne
- Mme. KHAMMAR ZINEB**.....
Professeur agrégé de Médecine interne
- M. EDDOU HICHAM**..... MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'Hématologie clinique
- } JUGES

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
Liste des abréviations	7
Liste des figures	10
Liste des tableaux	12
I. Rappels	15
1. Introduction.....	15
2. Epidémiologie.....	17
3. Historique de la LMC.....	17
4. Rappel sur l'hématopoïèse.....	19
5. Facteurs étiologiques.....	21
6. Physiopathologie.....	21
6.1. Prolifération monoclonale.....	21
6.2. Chromosome Philadelphie.....	23
6.3. Gene BCR et sa protéine.....	24
6.4. Gène ABLet sa protéine.....	26
6.5. Réarrangement BCR-ABLet protéine de fusion.....	28
6.6. Les protéines à activité tyrosine kinase.....	31
6.7. Autres gènes impliqués dans la LMC.....	33
6.8. Oncogenèse induite par BCR-ABL.....	34
7. Description de la LMC.....	37
7.1. Phase chronique.....	37
7.2. Phase d'accélération.....	38
7.3. Phase d'acutisation ou crise blastique.....	40
8. Complications.....	41
9. Traitement.....	42

9.1. Thérapies historiques	42
9.2. Thérapies non ciblées avant l'Imatinib (Glivec ®)	45
9.2.1. L'allogreffe de moelle	45
9.2.2. L'interféron alpha	46
9.2.3. L'hydroxyurée (Hydrea ®)	47
9.3. Les Thérapies ciblées	47
9.3.1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de 1ère génération	47
9.3.1.1. Imatinib	47
9.3.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération	50
9.3.2.1. Dasatinib (Sprycel®, Bristol Myers Squibb)	50
9.3.2.2. Nilotinib (Tasigna®, Novartis)	51
9.3.2.3. Bosutinib (Bosulif®)	52
9.3.3. Les inhibiteurs de tyrosine Kinase 3ème génération	53
9.3.3.1. Ponatinib (Iclusig®)	53
9.3.4. Schéma thérapeutique de la LMC en phase chronique	55
10. Suivi et surveillance de la réponse au traitement	56
11. Pronostic	60
II. Matériels et méthodes	61
1. Objectifs de l'étude	61
2. Patients et méthodes	61
3. Résultats	62
A. Données épidémiologiques	62
a. L'âge	62
b. Le sexe	63
B. Les données cliniques	64

a. Circonstance de découverte	64
b. La splénomégalie.....	64
c. Délais diagnostique	65
d. La phase de présentation clinique	65
C. Les données paracliniques.....	67
a. Hémogramme	67
b. Frottis sanguin	71
c. Myélogramme et Caryotype Médullaire	71
d. La biologie Moléculaire	72
e. La cytogénétique moléculaire (FISH)	72
D. Données pronostic.....	72
E. Données thérapeutiques	73
F. Evolution	83
a. La transformation en leucémie aigüe	83
b. La survie	83
DISCUSSION	84
I. Données épidémiologiques	85
1. L'âge	85
2. Le sexe	86
II. Démarche diagnostique	87
A. Diagnostic de la Leucémie myéloïde chronique	87
1. Diagnostic Clinique	87
a. Circonstance de découverte	87
b. L'examen clinique.....	88
2. Le diagnostic Para clinique	90

a. L'hémogramme	90
b. Le myélogramme	92
c. La biopsie ostéo-médullaire.....	93
d. Le diagnostic cytogénétique et Caryotype	94
e. PCR	95
f. FISH (L'hybridation in situ en fluorescence)	97
3. Calendrier des examens biologiques pour le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique (LMC)	100
B. La phase de la maladie au moment diagnostique	101
III. Evaluation pronostique au moment diagnostique	103
A. Score de Sokal	103
B. Score de Hasford	105
C. Score Eutos	106
D. Score de Gratwohl.....	107
IV. Traitement de la leucemie myeloide chronique	109
A. Les objectifs du traitement.....	109
B. Besoin d'un traitement initial à base de hydrea	109
C. Traitement de première ligne	110
1. Traitement standard, phase chronique, première ligne.....	110
2. Traitement de la phase accélérée et la phase blastique	112
3. Comparaison des taux de réponse au traitement de première ligne dans les différentes séries	113
D. Echec à l'Imatinib	117
E. Traitement de deuxième ligne	121
1. Traitement standard, phase chronique, deuxième ligne	121

2. Comparaison des taux de réponse au traitement de deuxième ligne dans les différentes séries	123
F. Effets secondaires des ITK	125
G. Envisager un arrêt de traitement	127
H. L'évolution.....	128
1. La survie sans progression:	128
2. La transformation en leucémie aigüe:	128
3. La survie globale :	128
CONCLUSION	130
RESUMES.....	132
BIBLIOGRAPHIE.....	138

Liste des abréviations

AB	: actin binding
Abl	: Abelson
ADP	: Adénopathie
ADN	: acide désoxyribonucléique
AEG	: Altération de l'état général
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARNm	: acide ribonucléique messenger
BCR	: breakpoint cluster region
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
DB	: DNA binding
ELN	: European Leukemia Net
ENESTnd	: Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed
EUROSKI	: European Stop kinase inhibitor
EUTOS	: European Treatment and Outcome Study of Chronic myeloide leukemia
Fi-LMC	: intergroupe français de Leucémie myéloïde chronique
FISH	: Hybridation in situ fluorescente
GAP	: GTPase activating protein
GB	: globules blancs
GDP	: guanosine diphosphate
GTP	: guanosine triphosphate
Hb	: Hémoglobine
HCG	: hypochondre gauche.
HLA	: human leukocyte antigen
HMG	: Hépatomégalie

HPM	: Hépatomégalie
IBMTR	: International Bone Marrow Transplantation Registry
IFN-α	: interféron-alpha
IRIS	: International Randomized Study of Interferon and ST1571
ITK	: Inhibiteur de la Tyrosine kinase
JAK	: Just Another Kinase
LDH	: Lactate deshydrogénase
LMC	: leucémie myéloïde chronique
M-BCR	: major breakpoint cluster region
m-BCR	: minor breakpoint cluster region
MO	: Moelle osseuse
Myc	: Myelocytomatosis
Myr	: Groupement myristoyl
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
PA	: phase d'accélération
PB	: Phase blastique
PC	: Phase chronique
PDGF-R	: Platelet-derived growth factor receptors
Ph1	: chromosome de Philadelphie
Ph-	: philadelphie négatif.
Ph+	: philadelphie positif.
PI3K	: Phosphatidyl Inositol-3 kinase
PK	: protéine kinase
PNB	: Polynucléaires basophiles

PNE	: Polynucléaires éosinophiles
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RCyC	: Réponse cytogénétique complète
RCyM	: Réponse cytogénétique majeure
RCyP	: Réponse cytogénétique partielle
RHC	: Réponse hématologique complète
RMC	: Réponse moléculaire complète
RMM	: Réponse moléculaire majeure
RQ-PCR	: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SH	: SRC homology
SI	: système international
SMG	: Splénomégalie
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
STIM	: Stop Imatinib study
TK	: tyrosine kinase
μ-BCR	: micro-breakpoint cluster region

Liste des figures

- Figure 1 : maturation de la lignée granuleuse.
- Figure 2 : Impact de la LMC sur la lignée granuleuse.
- Figure 3 : Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9;22), avec gène de fusion spécifique BCR-ABL.
- Figure 4 : Représentation schématique de la protéine BCR.
- Figure 5 : Représentation schématique de la protéine ABL.
- Figure 6 : variant protéiques BCR-ABL en fonction des points de cassure.
- Figure 7 : Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase.
- Figure 8 : Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par BCR-ABL.
- Figure 9 : Phase accélérée d'une LMC : la phase accélérée (Giemsa – x 25)
- Figure 10 : Historique de la leucémie myéloïde chronique (LMC).
- Figure 11 : la survie globale en fonction des traitements.
- Figure 12 : Mode d'action de l' Imatinib.
- Figure 13 : Structures chimiques de l'Imatinib, du Nilotinib, du Dasatinib, du Bosutinib et du Ponatinib.
- Figure 14 : Schéma thérapeutique pratique d'un nouveau cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) diagnostiquée en phase chronique.
- Figure 15 : Courbes de suivi des pourcentages BCR-ABL/ABL au cours du traitement.
- Figure 16 : Les différents types de réponse moléculaires.
- Figure 17 : Frottis sanguin dans la leucémie myéloïde chronique.
- Figure 18 : Leucémie myéloïde chronique : la moelle est hyper cellulaire présentant des mégacaryocytes nombreux souvent petits, peu polyploïdes (Giemsa – x 50

Figure 19 : Détection des réarrangements moléculaires BCR-ABL, A : RT-PCR et électrophorèse en gel d'agarose. B: RT-PCR et électrophorèse capillaire.

Figure 20 : Détection de la translocation chromosomique t (9; 22) (q34; q11).

Figure 21 : Courbes de suivi des pourcentages BCR-ABL/ABL au cours du traitement montrent une résistance primaire à différents ITK utilisés, sans détection de mutation du domaine kinase.

Figure 22 : Mutations dans le domaine kinase de ABL identifiées dans les cellules de leucémie myéloïde chronique résistante aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Définition des réponses moléculaires profondes au traitement.
- Tableau 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.
- Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe.
- Tableau 4 : Répartition des patients selon le motif de consultation et / ou d'hospitalisation.
- Tableau 5 : Taille de la Rate au moment diagnostic.
- Tableau 6 : répartition des patients selon le délai diagnostic.
- Tableau 7 : Répartition des malades selon la phase de présentation clinique au moment diagnostic.
- Tableau 8 : Répartition des malades selon le nombre des Globules blanc.
- Tableau 9 : Répartition des malades selon le taux d'hémoglobine.
- Tableau 10 : Tableau 10 : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.
- Tableau 11 : Répartition des malades selon le nombre de blastes.
- Tableau 12 : Répartition des malades selon leurs caryotypes médullaires.
- Tableau 13 : La répartition des patients en fonction des groupes à risque selon le score de Sokal.
- Tableau 14 : Evaluation de la réponse hématologique à 03 mois du traitement.
- Tableau 15 : Evaluation de la réponse hématologique à 06 mois du traitement.
- Tableau 16 : Evaluation de la réponse cytogénétique à 06 mois du traitement.
- Tableau 17 : Evaluation de la réponse cytogénétique à 12 mois du traitement.
- Tableau 18 : Tableau 18 : Evaluation de la réponse moléculaire à 36 mois du traitement.
- Tableau 19 : Effets secondaires dus au traitement.
- Tableau 20 : Relation entre l'échec d'imatinib et le score de Sokal initial.

Tableau 21 : Relation entre l'échec d'imatinib et le sexe.

Tableau 22 : Relation entre l'échec d'imatinib et l'âge au moment diagnostic.

Tableau 23 : répartition des patients ayant un échec d'Imatinib selon le délai diagnostic.

Tableau 24 : Le passage aux inhibiteurs de 2^{ème} génération.

Tableau 25: les raisons du passage au traitement de 2^{eme} ligne après échec d'imatinib.

Tableau 26: Tableau 25 : les mécanismes de résistance à l'imatinib et les conduites à tenir.

Tableau 27: Le suivi et surveillance du traitement de 2^{ème} ligne

Tableau 28 : Tableau 27 : Incidence de la transformation en leucémie aigüe au cours de l'évolution.

Tableau 29 : les résultats des différentes séries concernant l'âge.

Tableau 30: la répartition selon le sexe dans les différentes séries étudiées.

Tableau 31 circonstance de découverte de la LMC.

Tableau 32 : les différentes manifestations cliniques selon les séries étudiées.

Tableau 33 : la répartition selon le taux de blastes sanguins dans les différentes séries étudiées.

Tableau 34 : la présence du chromosome Philadelphie dans les différentes séries étudiées.

Tableau 35 : Calendrier des examens biologiques pour le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Tableau 36: Critères diagnostic de la LMC selon l'OMS.

Tableau 37 : La phase de présentation clinique au moment diagnostic dans les différentes séries étudiées.

Tableau 38 : La comparaison des patients selon score de Sokal des différentes séries rapportées.

Tableau 39 : score de Gratwohl.

Tableau 40 : Résultats selon le score de Gratwohl.

Tableau 41 : Besoin d'un traitement initial à base de hydreia dans les différentes séries étudiées.

Tableau 42 : Recommandations de stratégie de traitement pour la LMC en Phase accélérée ou en Phase blastique.

Tableau 43: Définition des critères de réponses aux ITK utilisés en première ligne de traitement. ELN 2013

Tableau 44 : comparaison de la réponse cytogénétique à 06 mois du traitement de première ligne.

Tableau 44: comparaison de la réponse cytogénétique à 12 mois du traitement de première ligne.

Tableau 46 : Sensibilité aux ITK des dix mutations plus fréquentes de BCR-ABL survenant dans la LMC phase chronique.

Tableau 47 : Définition des critères de réponses aux ITK en deuxième ligne, après échec de l'Imatinib. ELN 2013

Tableau 48: Taux de mortalité dans les différentes séries rapportées.

I. Rappels

1. Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif en rapport avec une prolifération clonale de la cellule souche pluripotente hématopoïétique.

Cette prolifération concerne essentiellement la lignée granulocytaire, prédomine dans la moelle osseuse avec une métaplasie myéloïde de la rate et du foie.

La LMC représente un modèle d'étude de la leucémogénèse.

Cette hémopathie est caractérisée par une anomalie chromosomique unique acquise dite chromosome Philadelphie qui correspond à un chromosome 22 raccourci, résultat de la translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 :

T (9;22)(q34;q11). [1]

En effet, le chromosome Philadelphie est présent dans les mitoses des précurseurs des granuleux, des monocytes, des érythroblastes, des mégacaryocytes et des lymphocytes B.[2]

Cette translocation retrouvée dans 95 % des cas de LMC génère sur le dérivé 22, le gène hybride BCR-ABL issu de la fusion de la partie 5'BCR du gène BCR (localisé sur le chromosome 22) avec la partie 3'ABL du gène ABL(localisé sur le chromosome 9).[3]

Le gène chimérique BCR-ABL ainsi formé est transcrit en une protéine dotée d'une forte activité tyrosine kinase dérégulée, responsable de la prolifération et de l'accumulation des cellules granuleuses.[2]

La LMC représente 7 à 15% de toutes les leucémies. [2]

Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec une sex-ratio proche de 2. [5]

L'âge médian au moment du diagnostic est de 55 ans mais la maladie atteint toutes les classes d'âges. [9]

La LMC évolue, en l'absence de traitement, en trois phases : une phase chronique d'une durée de trois à quatre ans, une phase d'accélération d'une dizaine de mois et enfin une phase de transformation en leucémie aiguë (ou phase blastique) de survenue inéluctable et fatale.[4]

Les traitements tels que l'hydroxyurée ou le busulfan ne modifient que très peu la survie des patients.

L'allogreffe de la moelle osseuse permet de guérir les malades mais ne peut être proposée qu'à un nombre limité de patients. L'interféron alpha (IFN- α) a amélioré la survie des patients répondeurs mais ces derniers sont peu nombreux et les effets secondaires ont rendu son utilisation limitée.

La connaissance de l'anomalie chromosomique présente dans toutes les cellules tumorales, le rôle de cette anomalie dans la physiopathologie de la maladie ont permis de mettre en place l'un des premiers traitements ciblés en oncohématologie en ciblant directement la protéine à activité tyrosine kinase.

L'imatinib mésylate, premier inhibiteur de tyrosine kinase spécifique de la protéine BCR-ABL, est devenu le traitement de première intention de cette hémopathie, faisant de la LMC un exemple d'hémopathie à thérapeutique ciblée.[5]

Par la suite, des ITK de deuxième génération ont été mis au point pour lutter contre la résistance à l'imatinib, notamment le dasatinib, le bosutinib et le nilotinib.[6]

La découverte de cette classe de thérapie moléculaire ciblée a eu un impact non seulement sur la survie des patients atteints de LMC mais aussi sur d'autres domaines scientifiques et médicaux. [7]

2. Epidémiologie

La LMC représente 7 à 15% de toutes les leucémies chez l'adulte.[8]

L'incidence annuelle de la LMC est d'environ 1,6 cas pour 100.000 dans le monde.

Bien que pouvant affecter n'importe quelle tranche d'âge, l'âge médian lors du diagnostic est d'environ 55 ans.[9]

Des cas pédiatriques existent : 10 % des nouveaux diagnostics de LMC sont portés chez des patients de moins de 20 ans. [10]

Il existe une légère prédominance masculine avec un ratio homme-femme de 1,5 à 2,1.[2]

Une incidence plus élevée est remarquée chez les patients exposés aux rayonnements ionisants. [11]

Il ne semble pas exister de transmission héréditaire de la maladie ni de préférence pour un groupe HLA particulier bien que quelque cas familiaux de LMC aient été décrits.[12]

L'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase a révolutionné le pronostic de la maladie, la survie nette à 5 ans est de plus de 80 %.[13]

3. Historique de la LMC

L'ère chromosomique : En 1960, Peter Nowell et David Hungerford identifièrent une anomalie chromosomique non Constitutionnelle chez plusieurs patients atteints de LMC (le chromosome Philadelphie ou Ph1).

Cette anomalie a été caractérisée en 1973 par Janet Rowley.

Il s'agit d'un chromosome 22 raccourci qui est la conséquence de la translocation réciproque t(9;22)(q34;q11). Il est à souligner que le chromosome Ph1, retrouvé chez la plupart des patients atteints de LMC, a été la première anomalie

chromosomique découverte dans les affections malignes.

L'ère moléculaire et cellulaire: Le gène ABL, localisé sur le bras long du chromosome 9, a été impliqué dans la translocation t(9;22) en 1982.

La zone de cassure sur le chromosome 22 (partenaire du chromosome 9 dans la translocation) a ensuite été identifiée. Un ARNm chimérique BCR-ABL a ensuite été mis en évidence chez les patients atteints de LMC. Il est traduit en une protéine de 210 kDa (la protéine p210BCR-ABL).

Dès 1984, sans qu'elle ait été complètement caractérisée, il avait été montré que l'anomalie moléculaire présente chez les patients atteints de LMC était à l'origine d'une activité tyrosinekinase dérégulée.

À la fin des années 1990, plusieurs équipes montraient que l'oncoprotéine BCR-ABL était directement à l'origine de la maladie. Dès lors, de très nombreux travaux ont été initiés afin d'identifier les voies de signalisation cellulaires dérégulées par la protéine p210BCR-ABL ainsi que les conséquences de cette dérégulation.

Sur le plan de la biologie clinique, un diagnostic moléculaire de la LMC a été possible dès le début des années 1990.

Quelques années plus tard, un suivi de l'efficacité thérapeutique a pu être mis en place grâce à la quantification des ARNm BCR-ABL par RT-PCR en temps réel.

L'ère de la thérapie moléculaire ciblée : Avant les années 2000, en dehors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (seul traitement réellement curatif), les médicaments utilisés dans la LMC étaient le busulfan, l'hydroxyurée et l'interféron-alpha. Les résultats étaient modestes même avec l'association interféron alpha/cytarabine réputée la plus efficace.

En 1996, un inhibiteur de la croissance des cellules transformées par l'oncogène BCR-ABL, l'imatinib mésylate, a été décrit.

L'imatinib représente le premier traitement issu de la thérapie moléculaire ciblée utilisé avec succès dans une affection maligne. De nombreux autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont depuis été développés ou sont en cours de développement.[4]

4. Rappel sur l'hématopoïèse

Définition de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est la formation des cellules effectrices du sang périphérique et de la moelle osseuse.

Dans la moelle osseuse, approximativement 1×10^{12} cellules sont formées quotidiennement.

On distingue :

- La myélopoièse : formation des cellules effectrices myéloïdes (polynucleaires, monocytes, macrophages) ;
- La lymphopoièse : formation des cellules effectrices lymphocytaires (lymphocytes T, lymphocytes B) ;
- L'érythropoièse : formation des hématies ;
- La thrombopoièse : formation des plaquettes ;
- La granulopoièse : Formation des polynucléaires (éosinophiles, basophiles, neutrophiles). (figure1)

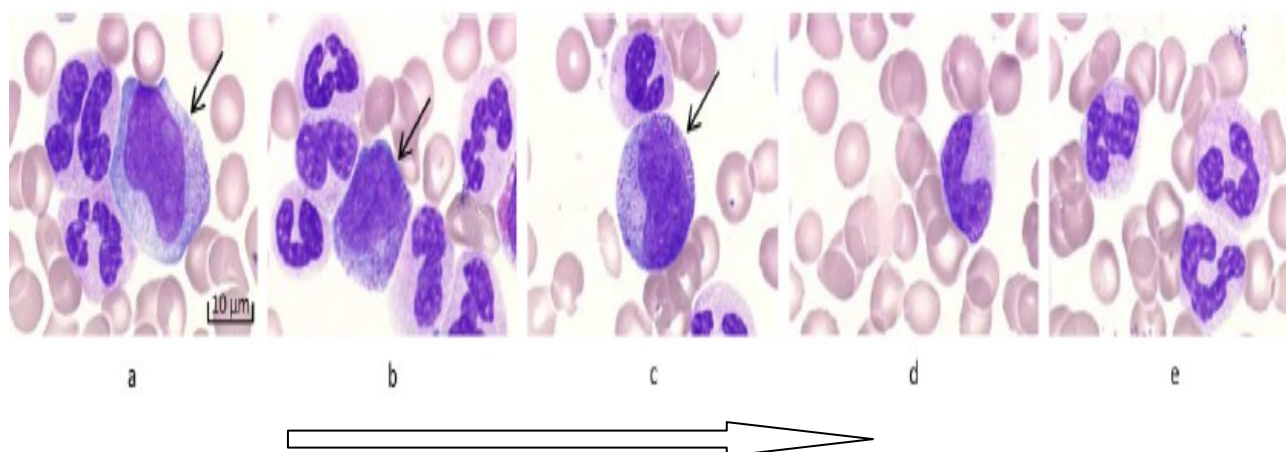


Figure 1 : maturation de la lignée granuleuse.[46]

Myéloblaste (a)– Promyélocyte (b)– Myélocyte(c)– Métamyélocyte(d)– Polynucléaires neutrophiles (e).

Localisation de l'hématopoïèse :

- Embryogénèse : hématopoïèse dans le foie→la rate→la moelle osseuse.
- Age adulte : moelle osseuse. En cas d'insuffisance médullaire, le foie et la rate peuvent prendre en charge la fonction hématopoïétique (hématopoïèse extra médullaire).[14]

Les cellules souches hématopoïétiques :

L'établissement et le maintien du tissu sanguin reposent sur des cellules souches hématopoïétiques (CSH) auto-renouvelables qui résident normalement en petit nombre dans la niche de la moelle osseuse des mammifères adultes.

Parce que les cellules sanguines matures sont principalement de courte durée, les cellules souches sont nécessaires tout au long de la vie pour reconstituer des progéniteuses et des précurseurs engagés dans les différentes lignées hématopoïétiques.[42]

Les propriétés d'une population de CSH sont :

- Le caractère pluripotent, c'est-à-dire la capacité de se différencier vers l'ensemble des lignées hématopoïétiques myéloïdes et lymphoïdes ;
- La capacité d'auto-renouvellement, permettant à partir d'un stock limité de

cellules d'assurer l'hématopoïèse d'un individu pendant toute sa vie ;

- La possibilité de transplantation, c'est-à-dire la propriété de reconstituer à long terme l'ensemble du système hématopoïétique d'un individu greffé.[43]

5. Facteurs étiologiques

Si dans la majorité des cas aucune étiologie n'est retrouvée, deux circonstances favorisantes essentielles sont reconnues : l'exposition aux radiations ionisantes et au benzène.[12]

Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives. [5]

Les agents chimio thérapeutiques, des immunosuppresseurs pourraient également jouer un rôle favorisant.[16]

6. Physiopathologie

6.1. Prolifération monoclonale

La LMC est une prolifération clonale acquise maligne qui apparaît dans une cellule progénitrice pluripotente de sorte que l'on retrouve le Ph1 dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire, monocytaire et dans les lymphocytes B.[17] (Figure 2)

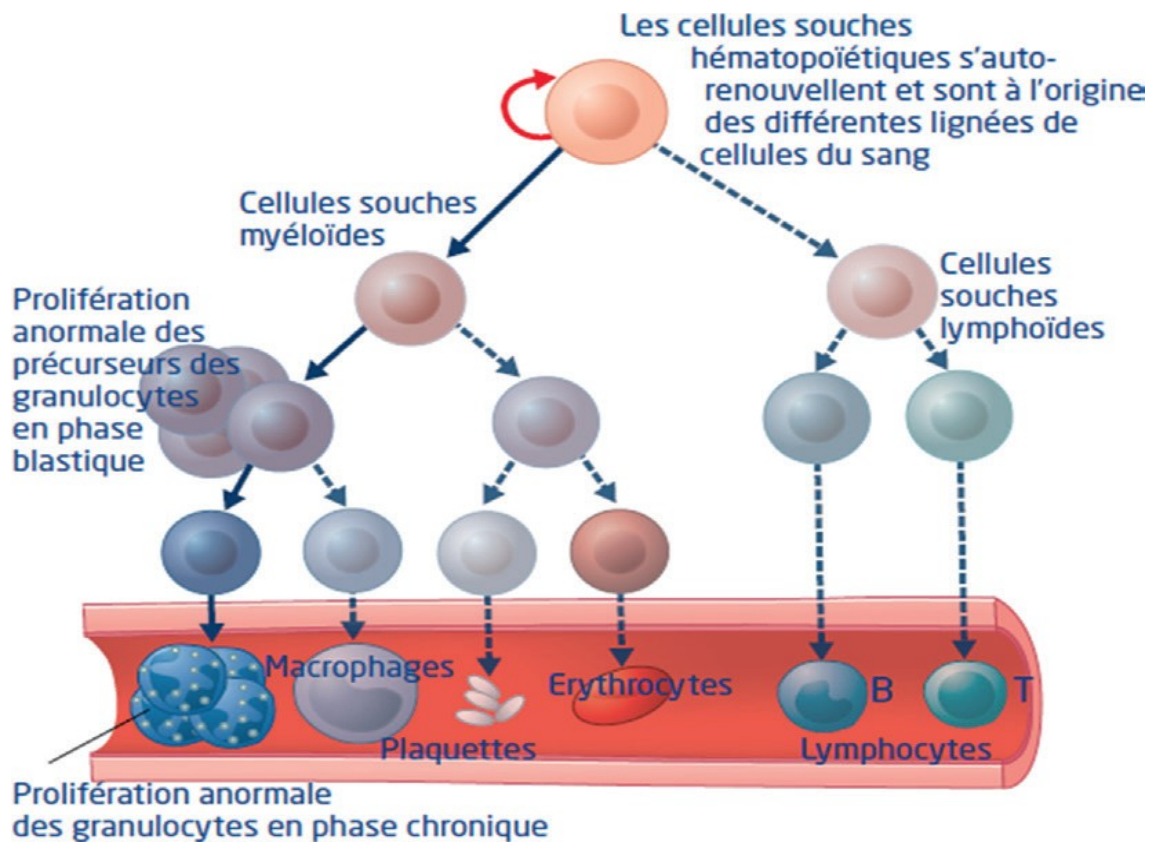


Figure 2 : Impact de la LMC sur la lignée granuleuse. [17]

6.2. Chromosome Philadelphie

Le chromosome « Philadelphie » (référence au lieu de sa découverte par Nowell et Hungerford en 1960) est un chromosome 22 porteur d'une délétion partielle du bras long (22q).(Figure 3)

Ce chromosome est le résultat d'une translocation entre le bras long (q) du chromosome 22, au niveau de la bande 11 avec le bras long (q) du chromosome 9, au niveau de la bande 34. L'anomalie est donc notée t(9;22)(q34;q11).

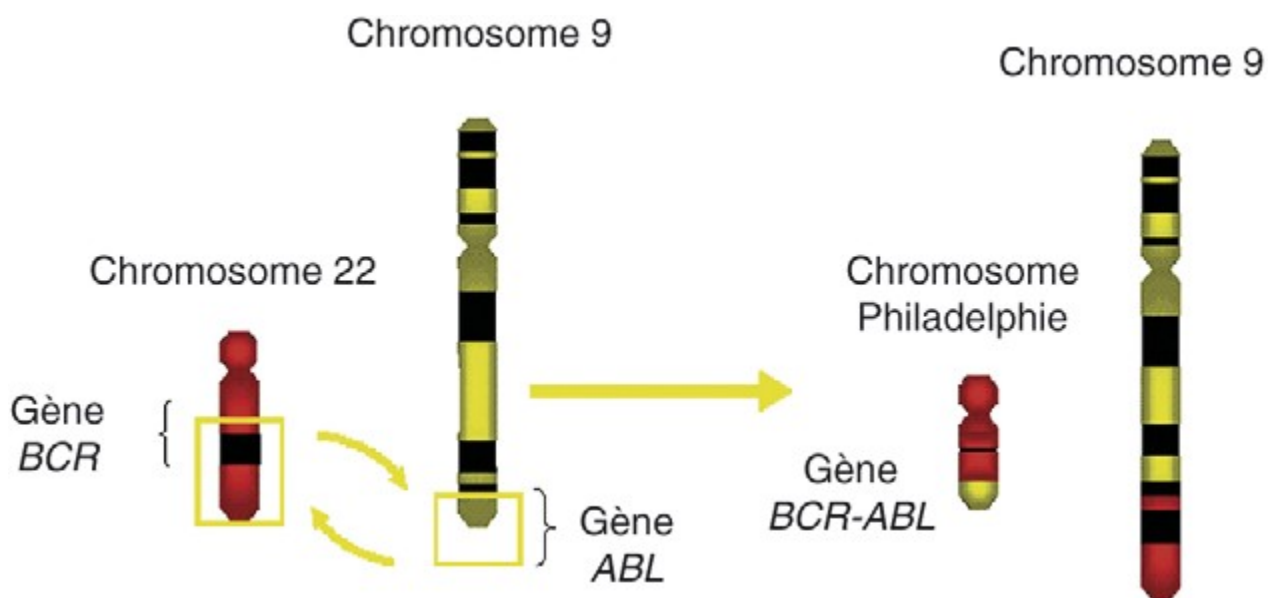


Figure 3 : Formation du chromosome Philadelphie : la translocation (9;22).ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique BCR-ABL. [5]

Sur le chromosome 22 raccourci (Ph1), la translocation met au contact un gène appelé BCR (Break Cluster Region) du chromosome 22 avec un oncogène, le gène ABL (c-ABL) du chromosome 9.

La fusion de ces gènes (BCR-ABL) code la production d'une protéine chimérique dite BCR-ABL ayant une forte activité tyrosine kinase. L'existence d'un chromosome Ph1 est l'un des critères de diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC), présent chez 90 à 95 % des malades. [18]

Dans de rares cas, les translocations de variants impliquant d'autres chromosomes ou des translocations cryptiques peuvent survenir.[19]

Dans 5% des cas, le gène de fusion BCR-ABL résulte soit d'une translocation variante complexe impliquant un 3e parfois plusieurs chromosomes, soit d'une insertion cryptique de matériel chromosomique indétectable par les techniques cytogénétiques conventionnelles.

Dans ce dernier cas, la LMC est dite Ph négative-BCR-positif et seules les techniques de FISH et de biologie moléculaire (RT-PCR) permettront la détection du gène hybride et du transcrite BCR-ABL.[3]

6.3. Gene BCR et sa protéine

Le gène BCR, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée major-breakpoint cluster region (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC.

Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière péri chromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire.

La protéine BCR est constituée de plusieurs domaines (figure4).

Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BCR-ABL conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine ABL et la protéine Grb2. La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl (facteur d'échange guanosine

triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]).

La partie C-terminale de BCR, absente dans la protéine de fusion BCR-ABL, a une fonction GAP (GTPaseactivating protein) pour les protéines G de type Rac. Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BCR-ABL, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires. Les fonctions réelles de la protéine BCR sont, néanmoins, peu connues.

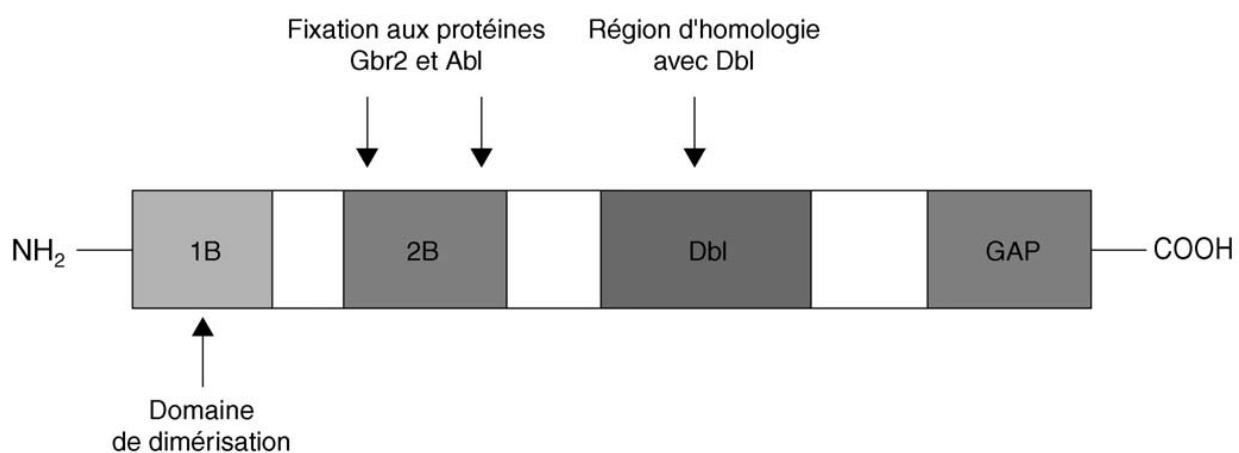


Figure 4 : Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de BCR et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine. [5]

6.4. Gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson (c-ABL) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral, le gène Abelson (v-ABL), responsable d'une leucémie chez la souris.

Il existe deux variantes possibles pour le premier exon, 1a et 1b, et les ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb.

Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b.

La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante.

La structure de la protéine cellulaire ABL est hautement conservée. Comme la plupart des protéines induisant un signal intracellulaire, la protéine ABL possède des domaines d'homologie SH (Src homology) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1, support de l'activité tyrosine kinase de la protéine ABL (Figure 5).

Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire (NLS pour nuclear localization signal) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine et à l'acide désoxyribonucléique (ADN).

On peut remarquer que la protéine ABL est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation qui lui permettent de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments.

Son action dépend de sa localisation nucléaire ou cytoplasmique.

Dans le compartiment nucléaire, ABL joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire.

Lors de la phase G₀, ABL se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb (protéine du rétinoblastome).

Lors de la transition G₁/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'ABL, ce qui permet son activation.

Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine ABL joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de Croissance.

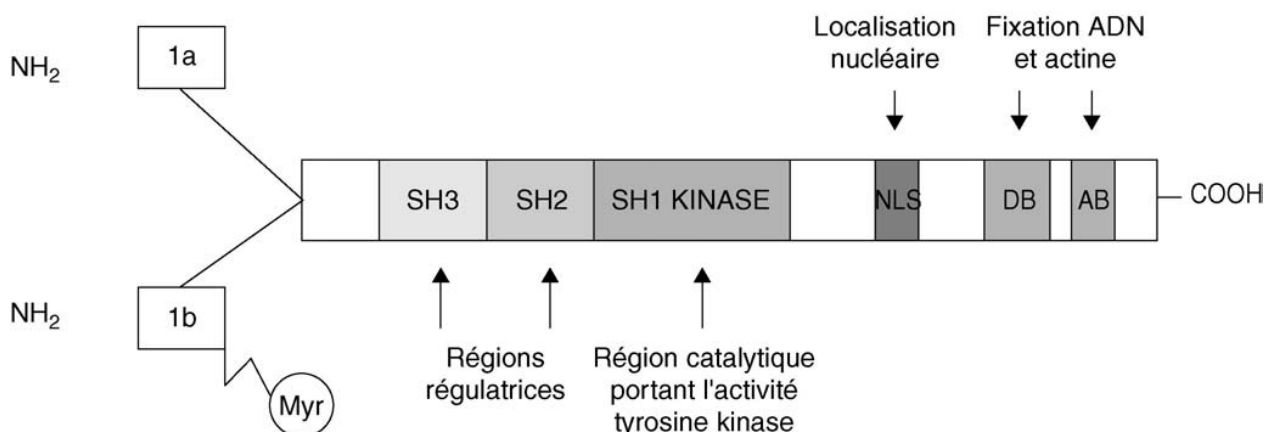


Figure 5 : Représentation schématique de la protéine ABL. La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (*DNA binding*) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (*actin binding*) de fixation de l'actine.[5]

6.5. Réarrangement BCR-ABL et protéine de fusion

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région, qui correspond aux exons 12 à 16 du gène BCR, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, qui correspondent aux cinq exons impliqués (exon 12 = b1, exon 13 = b2..., exon 16 = b5).

La coupure au sein de cette région se produit préférentiellement entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4.

Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARN messagers ainsi produits codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa.

Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes.

Il existe d'autres variants de la translocation t(9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents. Il faut mentionner la fusion e1a2, issue d'une cassure dans la m-BCR (*minor* BCR), c'est-à-dire entre les exons 1 et 2 de BCR. Elle produit une protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène *BCR* interrompu dans la l-BCR (*micro*-BCR), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose (figure 6).

La protéine BCR-ABL de 210 kDa comprend les trois domaines SH1, SH2, SH3 et tous les autres domaines d'ABL. Du côté BCR, le motif de dimérisation est la partie la plus importante. Cette partie de BCR conduit à la dimérisation de la protéine BCR-ABL et à son autoactivation par transphosphorylation.

De plus, la perte de la partie N-terminale d'ABL supprime son auto inhibition. Ces deux modifications protéiques expliquent l'activation permanente de la tyrosine kinase de BCR-ABL.

La protéine tyrosine kinase ABL physiologique est autorégulée de manière physique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Sa fusion à BCR modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase.[5]

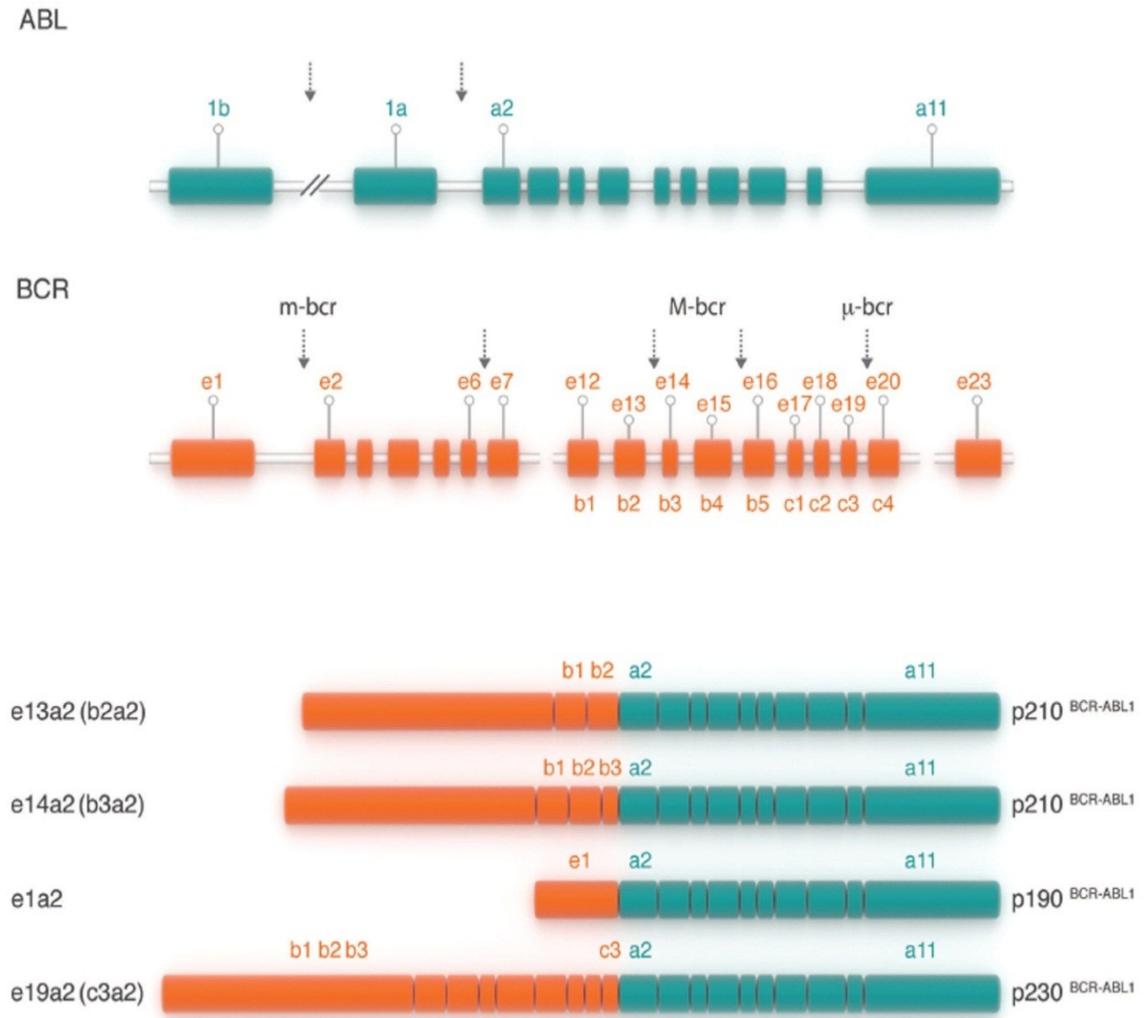


Figure 6 : Variant protéiques BCR-ABL en fonction des points de cassure. Les différents points de cassure dans le gène BCR conduisent à la synthèse de trois variant protéiques différents. [23]

La structure des gènes BCR et ABL normaux et les transcrits de fusion trouvés dans les leucémies Ph-positives.

Le gène ABL contient deux exons 5' (nommés 1b et 1a) suivis de 10 exons « communs » numérotés a2 – a11 (boîtes vertes).

Les points de rupture de la LMC ont généralement lieu dans les introns entre les exons 1b et 1a ou entre les exons 1a et a2 (comme le montrent les flèches verticales).

Le gène BCR comprend un total de 23 exons, 11 exons en amont de la région M-BCR, cinq exons dans M-BCR, à l'origine appelés b1–b5 et maintenant renommés e12–e16, et sept exons en aval de M-BCR (boîtes oranges).

Pour plus de commodité, seuls les exons e1, e12–e16 et e23 sont affichés.

Les ponts de rupture en LMC apparaissent généralement entre les exons e13 (b2) et e14 (b3) ou entre les exons e14 (b3) et e15 (b4) de la M-BCR (comme indiqué par deux flèches verticales placées au centre).

Trois transcrits d'ARNm BCR–ABL possibles sont présentés ci-dessus. Les deux premiers (respectivement e13 a2 et e14 a2) sont caractéristiques de la LMC. [23]

6.6. Les protéines à activité tyrosine kinase

Les protéines kinases sont des enzymes permettant la phosphorylation de protéines substrats sur des acides aminés particuliers. Environ 2% des gènes du génome humain codent pour des protéines kinases.

Sur le plan physiologique, ces enzymes jouent un rôle fondamental dans les voies de transduction du signal. De très nombreuses protéines kinases dérégulées sont à l'origine de cancers que ce soit des tumeurs solides ou des hémopathies malignes.

Sur le plan thérapeutique, ces enzymes sont des cibles de choix de la thérapie moléculaire ciblée.

Ces enzymes catalysent le transfert d'un phosphate de l'ATP à un résidu tyrosine.

Toutes les protéines kinases possèdent un domaine tyrosine kinase (ou domaine TK) dont la structure est très conservée. Le domaine TK est formé d'une succession de structures en hélice alpha et en feuillet beta.

Il comporte deux lobes (N et C) séparés par une zone charnière qui permet la rotation d'un lobe par rapport à l'autre. Le domaine TK comprend le site de fixation de l'ATP (la boucle P rentre en contact avec le phosphate de l'ATP), le site de fixation du substrat (ou site catalytique) ainsi qu'une boucle d'activation comprenant le site majeur d'autophosphorylation (Figure 7).

Les domaines TK peuvent être soit dans une conformation inactive (boucle d'activation repliée vers l'intérieur), soit dans une conformation active (boucle d'activation dépliée vers l'extérieur).

L'ATP ne pourra se fixer que sur la conformation active, qui accueillera ensuite la protéine substrat pour y être phosphorylée.[4]

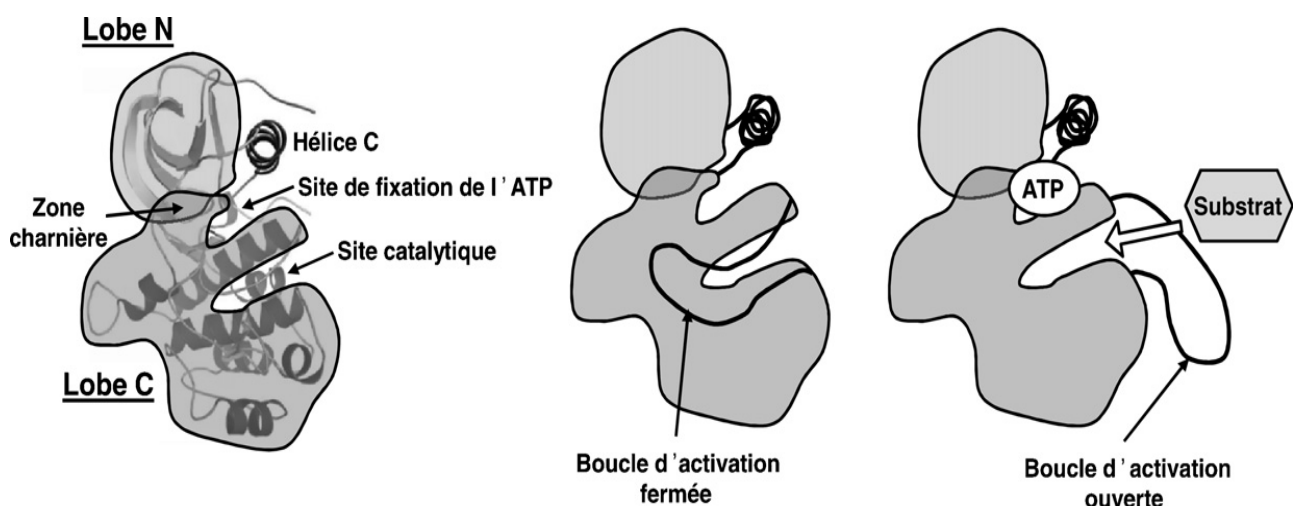


Figure 7 : Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase.[4]

6.7. Autres gènes impliqués dans la LMC

- ✓ Le proto oncogène c-myc :

Il pourrait lui aussi jouer un rôle dans la LMC puisque sa surexpression entre en synergie avec BCRABL pour provoquer la transformation cellulaire et, à l'opposé, des mutants transdominants négatifs de c-myc bloquent le potentiel oncogène de BCR-ABL.

- ✓ Le gène P53 :

Il code pour une phosphoprotéine nucléaire qui se lie à l'ADN, modifiant l'expression de plusieurs gènes, et impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire ainsi que l'apoptose.

L'implication de P53 dans le passage de la phase chronique vers l'acutisation est néanmoins encore discutée, notamment en raison de l'observation de la persistance d'un allèle de P53 de structure normale dans plusieurs cas de transformation blastique.

- ✓ L'oncogene bcl-2 :

L'implication de l'oncogene bcl-2 dans la LMC n'est pas prouvée. Néanmoins, il existe de hauts niveaux d'expression de bcl-2 dans les cellules de LMC.

- ✓ Le proto oncogène c-myb :

Le proto oncogène c-myb est un facteur de transcription dont l'expression est limitée aux cellules hématopoïétiques en prolifération, et qui est nécessaire tant à la croissance des cellules hématopoïétiques normales que leucémiques.

Les progénitures leucémiques présenteraient une plus grande sensibilité au blocage de l'expression de c-myb par des oligo nucléotides anti sens que leurs équivalents normaux, ce qui ne démontre pas l'implication directe et spécifique c-myb dans la LMC.

✓ Le gène AXL

Un gène implique probablement dans la progression blastique de la LMC a été identifié et cloné, et dénommé AXL.

Ce gène est localise sur le chromosome 19 en q 13.2.

Le potentiel oncogène d'AXL semble lié plus à son niveau d'expression qu'à des phénomènes de mutation, la surexpression du gène AXL normal présentant un potentiel oncogénique important. [12]

6.8. Oncogenèse induite par BCR-ABL

Si la protéine ABL effectue des navettes entre le noyau et le cytoplasme, l'oncoprotéine BCR-ABL est exclusivement cytoplasmique.

Lors de la translocation t (9;22), il y a perte de l'extrémité N-terminale d'ABL impliquée dans l'auto inhibition de l'activité tyrosine kinase.

De plus, la partie BCR de BCR-ABL est à l'origine de dimères ou de tétramères BCR-ABL qui facilitent l'autophosphorylation de l'oncoprotéine et son activation. La juxtaposition de BCR à ABL a ainsi pour conséquence majeure l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase d'ABL.

La phosphorylation d'un grand nombre de substrats par la protéine p210BCR-ABL est directement responsable des caractéristiques de cette cellule leucémique. La protéine BCR-ABL active différentes voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et la différenciation (voies mitogéniques de Ras et des MAP kinases, voie de la PI3K ou phosphatidyl inositol-3 kinase, voie de JAK/STAT, Myc. . .).

BCR-ABL altère également les propriétés d'adhésion entre les progéniteurs leucémiques et le stroma médullaire en phosphorylant des protéines du cytosquelette (kinase d'adhésion focale, taline, vinculine, paxilline..).

BCR-ABL est aussi capable d'inhiber l'apoptose en activant notamment la voie PI3K/Akt et la voie JAK/STAT, en particulier STAT5 et STAT3.

L'oncoprotéine BCR-ABL est également impliquée dans la dérégulation de protéines de réparation de l'ADN (comme les DNA-PKcs) et de protéines inhibitrices d'ABL en induisant leur dégradation via le protéasome.

Enfin, l'instabilité génétique est une des caractéristiques majeures des cellules BCR-ABL. Ainsi, l'oncogénèse BCR-ABL promeut principalement une prolifération cellulaire accrue facilitée par une diminution de l'adhésion cellulaire (perte des mécanismes d'inhibition de croissance par contact direct entre cellules leucémiques et stroma médullaire) et par un déficit dans les mécanismes conduisant à l'apoptose. (Figure8)

Si la protéine BCR-ABL est responsable de la phase chronique de la maladie, c'est essentiellement le phénomène d'instabilité génétique qui va entraîner la progression de la maladie, notamment la phase blastique, où l'on n'observe plus de différenciation cellulaire.[4]

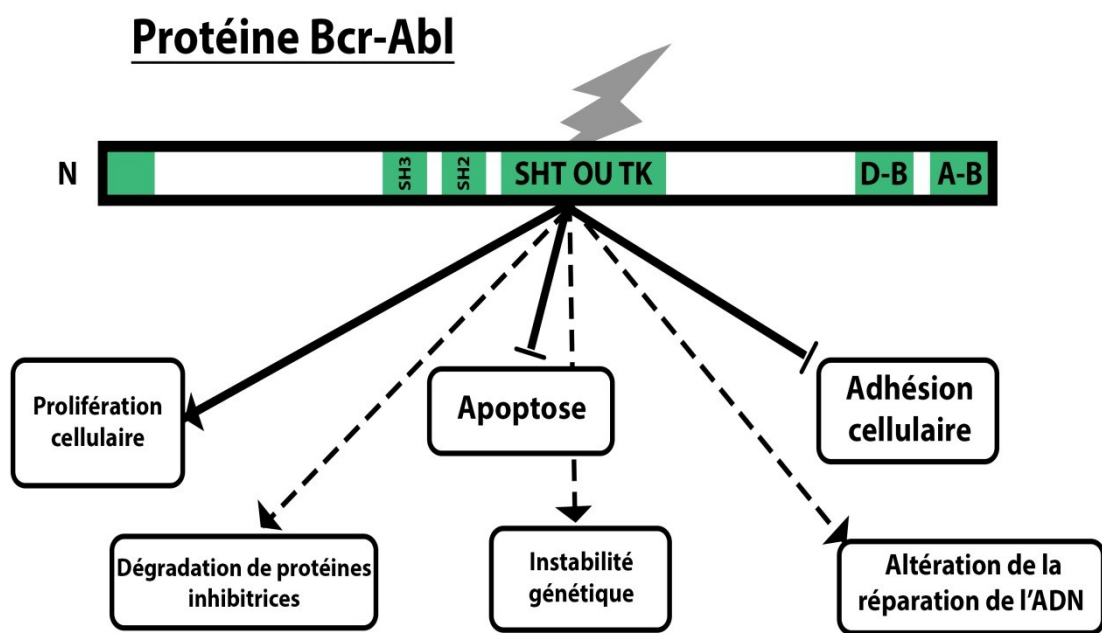


Figure 8 : Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par BCR-ABL.[4]

7. Description de la LMC

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie myéloproliférative chronique qui évolue en trois phases : une phase chronique, une phase accélérée et une phase de transformation en leucémie aigüe. [2]

Cette leucémie dite Secondaire est résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient. [5]

Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones).

La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique. [5]

7.1. Phase chronique :

Cette première phase est d'installation progressive, elle dure en moyenne 4 à 5 ans.[5]

C'est la phase pendant laquelle le diagnostic est le plus souvent fait. [2]

Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas).

Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- ✓ une altération de l'état général, liée à l'hyper métabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule et des sueurs.
- ✓ un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive.
- ✓ des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels. [5]

Elle est favorable et la maladie se contrôle par la thérapeutique. L'hémogramme se normalise en 1 à 3 mois et la splénomégalie disparaît. Le chromosome Ph1 disparaît du sang mais subsiste dans la moelle. L'hyperplasie granuleuse disparaît du myélogramme. Cette rémission persiste 3 à 8 mois mais la rechute est constante. [2]

7.2. Phase d'accélération:

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. [5]

Cette phase est inconstante : elle se caractérise par une résistance progressive au traitement et précède la survenue de la transformation aiguë. Elle est évoquée devant l'apparition de signes généraux, une hyperleucocytose et une thrombocytose de plus en plus difficiles à contrôler ou, à l'inverse, une anémie et/ou une thrombopénie qui ne se corrigent pas malgré les réductions de doses du traitement, une augmentation de la basophilie et de la blastose sanguine, une blastose médullaire qui se majore mais qui reste inférieure à 30%. [2](figure 9)

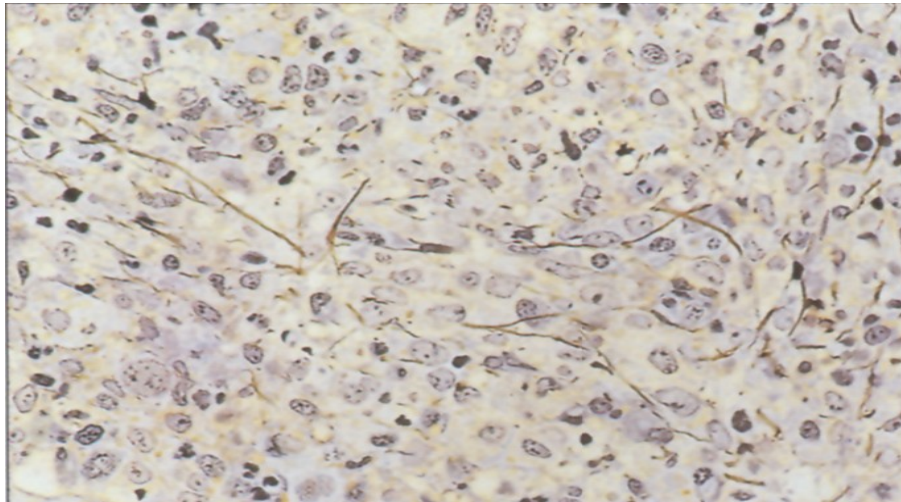


Figure 9 : Phase accélérée d'une LMC : la phase accélérée correspond à un début de transformation avec plus de 10 % de blastes dans la moelle, des signes histocytologiques de dysmyélopoïèse sur les trois lignées myéloïdes, développement d'une myélofibrose (Giemsa – x 25).[44]

Critères clinico-biologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR).

- ✓ Leucocytose difficile à contrôler avec un traitement conventionnel : hydroxyurée ou busulfan.
- ✓ Doublement rapide du taux de leucocytes (5 j)
- ✓ Présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
- ✓ Présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires
- ✓ Présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins
- ✓ Anémie ou thrombopénie non due au traitement
- ✓ Thrombocytose persistante
- ✓ Anomalies cytogénétiques surajoutées
- ✓ Majoration brutale de la splénomégalie

- ✓ Développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome
- ✓ Patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique. [5]

7.3. Phase d'acutisation ou crise blastique :

D'une durée moyenne de 3 à 6 mois, c'est le mode d'évolution terminal de la LMC après 3 ou 4 ans d'évolution. Mortelle en quelques mois, elle est précédée ou non d'une phase d'accélération. [2]

Elle s'accompagne en général d'une augmentation de la blastose sanguine et médullaire et d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses. [15]

Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extra médullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous. Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique. [5]

La phase blastique selon l'OMS : Un ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

- $\geq 20\%$ de blastes dans le SP ou la MO.
- Prolifération de blastes extra médullaires.
- Grandes foyers ou amas de blastes dans la MO. [20]

8. Complications :

La LMC peut se compliquée de :

- Thrombocytose/trombopathie → accidents thromboemboliques, hémorragie.
- Leucocytose→ formation de thrombi leucémiques (rares), leucostase.
- Syndrome d'hyperviscosité dans les cas de leucocytose grave→ troubles de la vision, priapisme, confusion, symptômes respiratoires→ indication de traitement urgent → chimiothérapie par hydroxy urée.
- Infarctus splénique.
- Infections.
- Myélofibrose en cas d'évolution longue de la maladie.[14]

9. Traitement

9.1. Thérapies historiques

Le premier traitement symptomatique de la LMC a été publié par Heinrich Lissauer en 1865. Il préconisait l'utilisation d'une solution d'arsénite de potassium (titrée à 1 % en trioxyde d'arsenic).

Ce produit découvert par Thomas Fowler en 1786 (appelé liqueur de Fowler) a été utilisé pendant plus d'un siècle comme médicament ou tonique.

L'irradiation splénique, utilisée dès la fin du XIXe siècle en tant que traitement palliatif, apportait une amélioration temporaire chez certains patients en phase chronique de leur maladie.

La chimiothérapie conventionnelle reposant sur le busulfan (dès les années 1950) ou l'hydroxyurée (années 1970) permettait la normalisation de l'hémogramme.[29]

L'utilisation d'agents cytoréducteurs tels que l'hydroxyurée, l'arsenic et le busulfan était en grande partie palliative (contrôle des symptômes) et n'avait aucun impact sur l'évolution naturelle de la maladie. [35]

De nos jours encore, l'hydroxyurée est utilisée au diagnostic lorsque le nombre de leucocytes sanguins est élevé ($>80-100 \times 10^9/L$) et poursuivie jusqu'à la confirmation de la présence du chromosome Ph1 et /ou la mise en évidence d'un réarrangement BCR-ABL. [29]

Ensuite, à partir de 1980, la greffe allo génique de cellules souches hématopoïétiques est devenue le traitement de choix pour les patients atteints de LMC.

L'allogreffe est le seul traitement curatif capable d'obtenir l'éradication de la LMC. La survie à long terme était de l'ordre de 50 à 80 % dans la plupart des études. A ce bénéfice s'oppose la mortalité liée à ce traitement. Un autre inconvénient de la

greffe est qu'elle est restrictive aussi bien en ce qui concerne l'âge du patient que la disponibilité d'un donneur HLA identique. Ainsi, l'allogreffe de moelle osseuse était proposée seulement à un nombre limité de patients.

Les années 1980 ont vu émerger aussi de nouveaux traitements pour la LMC tels que l'interféron alpha. [7]

L'interféron alpha, introduit par le centre médical MD Anderson (Texas, USA), était capable d'induire des rémissions cytogénétiques complètes (absence de chromosome Ph1) chez une minorité de patients (moins de 20 %).

L'association de la cytarabine, un analogue nucléosidique de la pyrimidine, à l'interféron alpha a permis d'améliorer le taux de réponse cytogénétique et le pourcentage de survie à 3 ans (86 % *vs* 79 %).

Dans de rares cas, des rémissions moléculaires de longue durée (ARNm BCR-ABL non détectable dans le sang) ont été observées, certaines ayant conduit à des arrêts de traitement sans rechute.

Ainsi, depuis les années 1950 et jusqu'au début des années 2000, la survie globale des patients atteints de LMC a été sans cesse améliorée.

Néanmoins les traitements utilisés ne permettaient, chez la plupart des patients, que de contrôler la maladie en tentant d'éviter la transformation aiguë. [29]

À partir des années 2000, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) compétitifs de l'adénosine triphosphate (ATP) dirigés contre l'onco protéine BCR-ABL ont bouleversé son pronostic.

En 2003, la première percée majeure a été documentée, avec les résultats de l'étude IRIS (étude randomisée internationale sur l'interféron et le STI571) démontrant la supériorité du mésylate d'imatinib par rapport au traitement combiné par INF- α et cytarabine à faible dose chez les patients en phase chronique de la LMC.

À 18 mois, les taux de Réponse Cytogénétique Majeure et de Réponse cytogénétique complète étaient; Respectivement 87,1% contre 34,7% et 76,2% contre 14,5%. [35]

Tout d'abord, l'imatinib a supplanté les thérapeutiques antérieures telles l'interféron- α et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont seule une minorité de patients bénéficiaient au prix d'une toxicité souvent élevée.

Ensuite, l'arsenal s'est enrichi grâce au développement d'ITK dits de nouvelle génération. Le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib représentent une avancée importante pour les patients résistants ou intolérants à l'imatinib. [36]

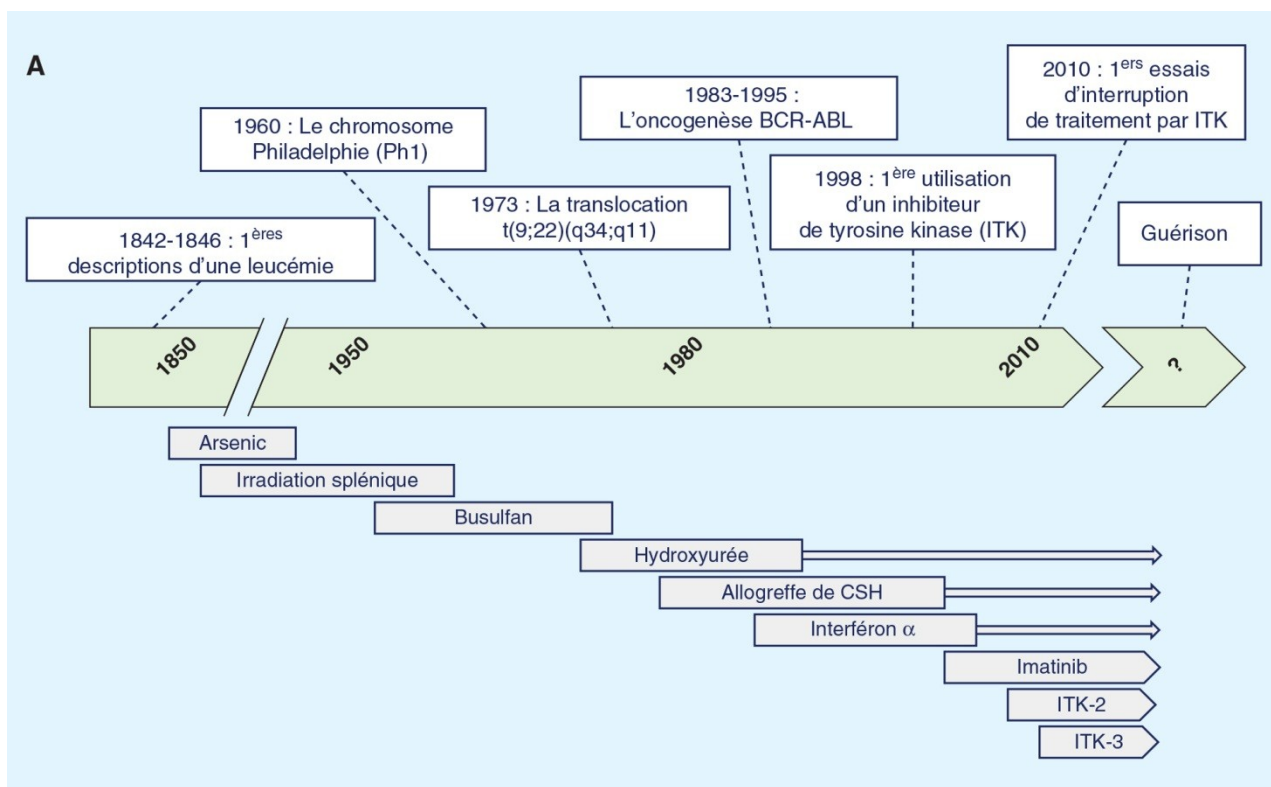


Figure 10 : Historique de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Les dates clés et les découvertes essentielles sont représentées, de même que les traitements utilisés. CSH : cellules souches hématopoïétiques, ITK : inhibiteur de tyrosine kinase. [29]

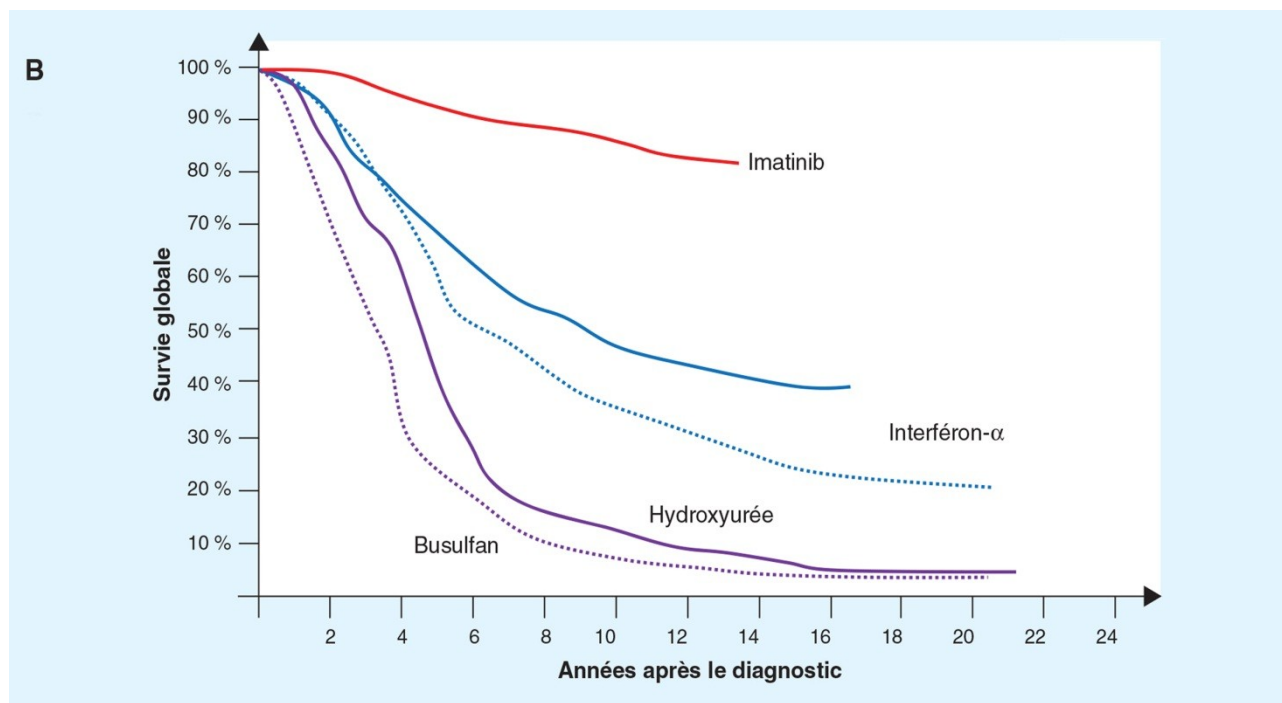


Figure 11 : Le graphique présente la survie globale en fonction des traitements (busulfan, hydroxyurée, les différents essais utilisant l'interféron alpha et l'imatinib).

[29]

9.2. Thérapies non ciblées avant l'Imatinib (Glivec®)

Jusqu'en 2002, trois options thérapeutiques pouvaient être envisagées :

9.2.1. L'allogreffe de moelle

L'allogreffe de moelle était (et demeure) le seul traitement curatif grâce au conditionnement et à l'effet GVL (greffon versus leucémie).

Ce traitement était proposé en première phase chronique au cours de la première année du diagnostic chez les patients âgés de moins de 50 ans, ayant dans leur fratrie un donneur HLA identique.

La survie à 5 ans est aux environs de 70 %. [27]

Dans tous les cas, un patient doit être admissible à l'allo greffe des cellules souches hématopoïétiques.

La définition de l'éligibilité n'est jamais absolue car elle repose sur l'équilibre entre le risque de la maladie et le risque d'allogreffe. [33]

Afin de pouvoir sans retard proposer une allogreffe si nécessaire, il est très important de faire le typage HLA et la recherche d'un donneur dès qu'une réponse non optimale est constatée. [40]

L'allo greffe est recommandé:

- Chez tous les patients en phase blastique au moment du diagnostic ou qui progressent en phase blastique après un traitement par ITK.
- Pour tous les patients en phase accélérée au moment du diagnostic et qui progressent sous ITK.
- pour les patients en phase chronique en échec après deux lignes de traitements par ITK et qui progressent lors d'une troisième ligne par ITK. [33]

Malgré les progrès récents, les risques encourus par ce traitement restent importants avec 20 à 30 % de décès précoces, et les diverses complications secondaires principalement la réaction du greffon contre l'hôte. [27]

9.2.2. L'interféron alpha

L'interféron permettait d'induire de rares réponses cytogénétiques complètes (5 à 10 % des patients) mais les nombreux effets secondaires nécessitaient la réduction de la posologie dans près de 50 % des cas et l'arrêt du traitement dans près de 20 % des cas.

Si quelques rares patients en rémission cytogénétique complète sous interféron avaient une survie très prolongée, la survie moyenne de l'ensemble des patients était évaluée à 6-7 ans.

L'association interféron-aracytine améliorait de façon significative l'efficacité.

[27]

9.2.3. L'hydroxyurée (Hydrea®)

L'hydroxyurée (Hydrea®), qui n'entraîne aucune rémission cytogénétique mais seulement une réponse hématologique, était réservée aux patients âgés ou aux patients chez qui l'interféron s'était révélé inefficace ou trop mal toléré.

La survie moyenne sous Hydrea® était évaluée à 4-5 ans. [27]

9.3. Les Thérapies ciblées

9.3.1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de 1ère génération:

9.3.1.1. Imatinib :

Le mésylate d'imatinib (Glivec®) est un dérivé de la 2-phenylaminopyrimidine. C'est le premier inhibiteur compétitif actif par voie orale de l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL.

L'inhibition de la tyrosine kinase induit une apoptose et un arrêt de la prolifération cellulaire des lignées cellulaire BCR-ABL. [34] (figure 12)

Le mésilate d'imatinib (Glivec®) est actuellement le traitement de référence, indiqué chez les patients avec une LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, chez qui une allogreffe n'est pas envisagée. [2]

Il a été montré qu'il produisait des résultats supérieurs en termes de taux de réponse, de pronostic et de profil d'effets secondaires par rapport à la norme précédemment acceptée, la thérapie combinée à l'interféron et à la cytarabine. [38]

C'est un ITK ayant une affinité sélective pour la kinase chimérique BCR-ABL, ainsi que pour les deux variants du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF-R et pour le CD117 (récepteur membranaire codé par le gène *c-KIT*). [10]

Cette molécule se lie au site de fixation de l'ATP du domaine kinase uniquement

lorsque la protéine est dans sa forme inactive. [4]

Les doses initiales recommandées chez l'adulte sont l'imatinib à 400 mg /jr par voie orale pour la LMC en phase chronique et 600 mg /jr par voie orale pour la LMC en phase accélérée et en phase blastique. [37]

La demi-vie plasmatique de l'imatinib mésylate est de 18 heures, permettant une administration quotidienne unique, avec une biodisponibilité de 98 %. Son élimination est principalement hépatique *via* le cytochrome CYP3A4. [10]

Son efficacité est plus faible dans les phases avancées de la maladie. De plus, l'imatinib ne permet pas d'éradiquer les cellules souches hématopoïétiques les plus quiescentes, ce qui sous-entend que cette molécule ne peut à elle seule entraîner une disparition totale des cellules leucémiques et donc parvenir à une guérison de la maladie. [4]

L'imatinib produit des réponses acceptables chez environ 60% des patients. Avec environ 20% d'arrêt du traitement en raison d'intolérance et d'environ 20% de résistance au médicament. [35]

Ce traitement permet également une survie globale à 5 ans de 89 %, avec des taux de survie sans progression vers une phase accélérée ou une crise blastique de 93%. [2]

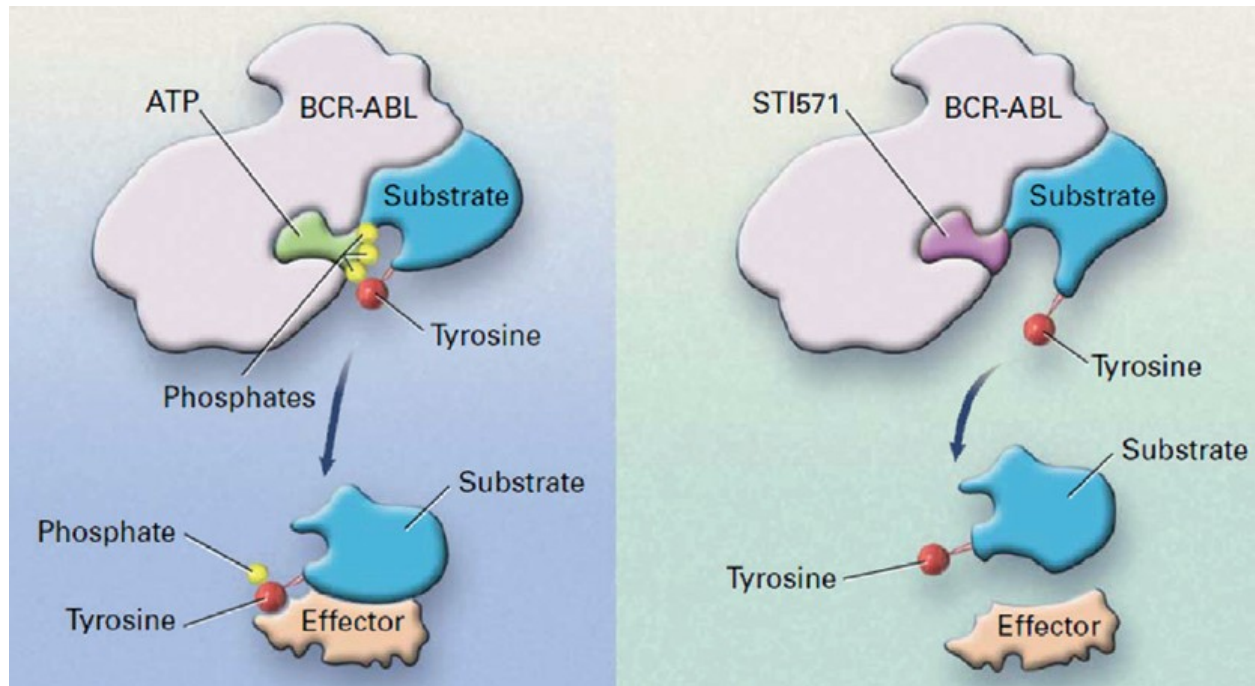


Figure 12 : Mode d'action de l'Imatinib.

A gauche : oncoprotéine BCR-ABL, avec le site de fixation de l'ATP : le substrat est phosphorylé sur un résidu tyrosine ce qui lui permet d'activer d'autres molécules effectrices.

A droite : l'Imatinib occupe le site de l'ATP, inhibant l'action de l'ATP et donc la phosphorylation du substrat. [27]

9.3.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) représentent un progrès certain dans le traitement des leucémies Philadelphie positives et notamment dans la LMC.

Ces agents sont une alternative thérapeutique majeure en cas de résistance ou d'intolérance grave à l'imatinib, en phase chronique et accélérée.

Ils sont maintenant introduits en première ligne dans la LMC en phase chronique où ils induisent des taux de réponses cytogénétiques et moléculaires précoces jamais observés à ce jour, ce qui est prometteur pour la survie à long terme.

Trois ITK 2 (bosutinib, dasatinib, nilotinib) ont été utilisés dans le traitement des LMC en phase chronique, intolérantes ou résistantes à l'imatinib depuis 2005 au sein d'essais thérapeutiques, puis en première ligne thérapeutique depuis 2008. [30]

9.3.2.1. Dasatinib (Sprycel®, Bristol Myers Squibb)

Cette molécule a trois caractéristiques essentielles qui la différencie de l'Imatinib:

- Son activité inhibitrice de BCR-ABL in vitro est plus puissante (c'est actuellement, in vitro, l'inhibiteur le plus puissant connu de l'activité phosphorylante de la kinase ABL) ;
- Son activité inhibitrice de kinases SRC qui sont intéressées dans la genèse de la maladie, tout au moins en situation de résistance à l'imatinib, mais ce qui est aussi source d'effets indésirables additionnels ;
- Une inhibition efficace de la plupart des formes mutées d'ABL (hormis les mutations Q252H, V299L, T315I, F317L).

Le dasatinib a obtenu l'AMM en deuxième ligne en 2006 pour les LMC en phase chronique, accélérée et blastiques.

Son efficacité à la posologie initiale de 70 mg fois deux par jour a été démontrée dans un large essai international de phase II ouvert, incluant 186 patients intolérants ou résistants sur les plans cytologiques ou cytogénétiques à l'Imatinib.

Après un suivi relativement court (huit mois), on observait une réponse complète hématologique (RCH) et cytogénétique majeure (RCyM) respectivement chez 90 et 52 % des patients. Ces réponses se révélaient durables avec 96 % de RCyM maintenues chez les patients initialement résistants à l'imatinib et 100 % chez les patients intolérants. La survie sans progression était très satisfaisante, de 92,4 %. [30]

9.3.2.2. Nilotinib (Tasigna®, Novartis)

Le nilotinib a reçu sa 1^{re} AMM à 400mg×2/j dans la LMC-Phase chronique /Phase Accélérée résistante ou intolérante à l'imatinib en 2007.

Cet ITK 2 a deux caractéristiques essentielles qui le différencie de l'Imatinib :

- Son activité inhibitrice de BCR-ABL in vitro est plus puissante et très spécifique ce qui limite les effets indésirables;
- Une inhibition efficace de la plupart des formes mutées d'ABL (hormis les mutations Y253H, E255K/V, T315I, F359C/V). [30]

Les taux respectifs de réponse cytogénétique majeure (0 à 35% de métaphases Ph+) et complète (RCyC: 0% de métaphases Ph+) étaient de 56 % et 41% chez les patients résistants à l'imatinib et de 66% et 51% chez les patients intolérants à l'imatinib.

Les réponses étaient nettement moindres chez les patients porteurs d'une mutation de BCR-ABL peu sensible au nilotinib in vitro (Y253H, E255K/V, F359V/C) et nulles chez les patients porteurs de la mutation T315I.

La survie globale était de 87% à 2ans. Le nilotinib a ensuite été comparé à l'imatinib dans la LMC PC nouvellement diagnostiquée et a reçu une extension d'AMM à

la dose de 300mg $\times 2/j$ sur la base d'un taux de réponse moléculaire majeure (RMM: ratio BCR-ABL/gène contrôle $\leq 0,1\%$) à 12 mois significativement supérieur à celui obtenu sous imatinib.

Les taux respectifs de RCyC et de RMM à 12 mois étaient de 93% et 51% dans le bras nilotinib 300 mg $\times 2/j$ et de 76% et 27% dans le bras imatinib. Les taux de progression vers les PA ou PB à 12 mois étaient inférieurs à 1% dans le bras nilotinib à 300mg $\times 2/j$ et de 4% dans le bras imatinib.

La supériorité du nilotinib s'est confirmée au fil du temps, quel que soit le score pronostique de Sokal au diagnostic. [36]

9.3.2.3. Bosutinib (Bosulif®)

Le bosutinib est le plus récent des ITK de deuxième génération. C'est un inhibiteur spécifique de BCR-ABL avec une activité intrinsèque 45-50 fois plus puissante que l'imatinib. [17]

Cet ITK 2 est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase ABL mais inhibe également avec une sélectivité importante la principale SRC kinase hyperexprimée en cas de résistance à l'imatinib, la kinase LYN. [30]

Les études en deuxième ligne de traitement chez des patients résistants ou intolérants à l'imatinib à la dose de 500 mg/j ont montré un taux de RCyC de 41 % à 2 ans avec une survie sans événements de 79 %. [17]

9.3.3. Les inhibiteurs de tyrosine Kinase 3ème génération

9.3.3.1. Ponatinib (Iclusig®)

Le ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'est la seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'une mutation T315I.

C'est un pan-inhibiteur BCR-ABL avec une activité BCR-ABL 500 fois plus puissante que l'imatinib.

En termes de mécanismes d'inhibition, il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone qui lui confère une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL kinase.

L'étude pivot de phase II concernait des patients atteints de LMC Ph + résistants ou intolérants au dasatinib et au nilotinib ou tout patient avec une mutation T315I.

En phase chronique, le ponatinib a permis d'atteindre une RCyM, RCyC, RMM chez 56 %, 46 %, et 34 % des patients respectivement avec des taux un peu plus élevés spécifiquement dans le groupe T315I. [17]

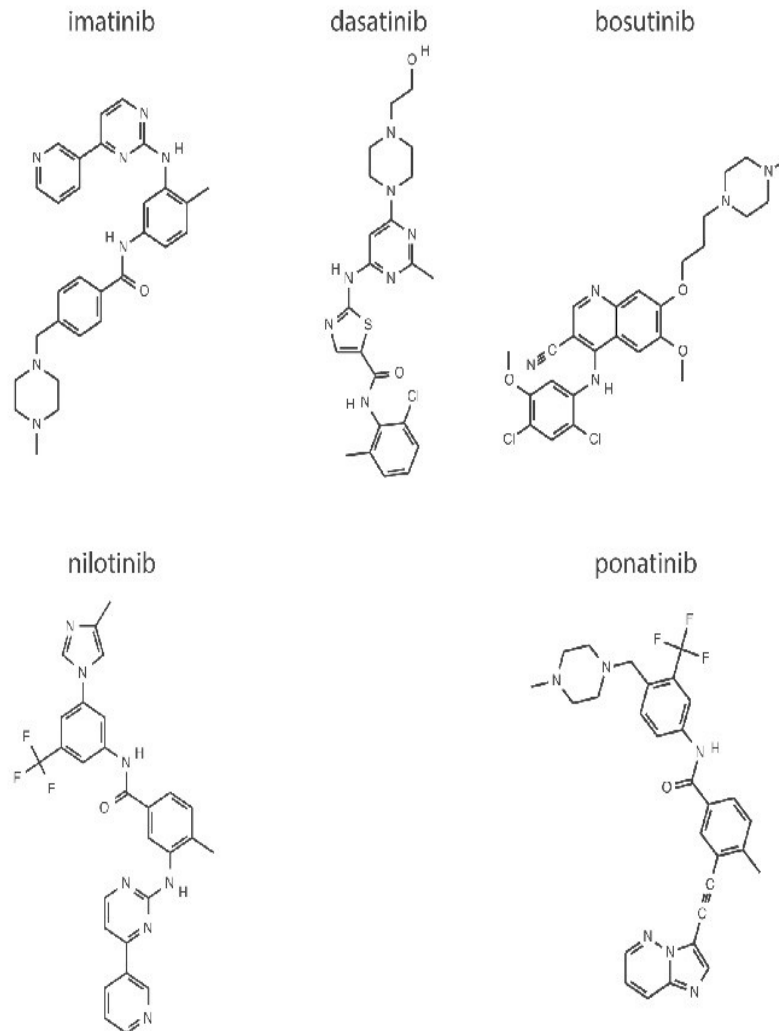


Figure 13 : Structures chimiques de l'Imatinib, du Nilotinib, du Dasatinib, du Bosutinib et du Ponatinib. [23]

9.3.4. Schéma thérapeutique de la LMC en phase chronique

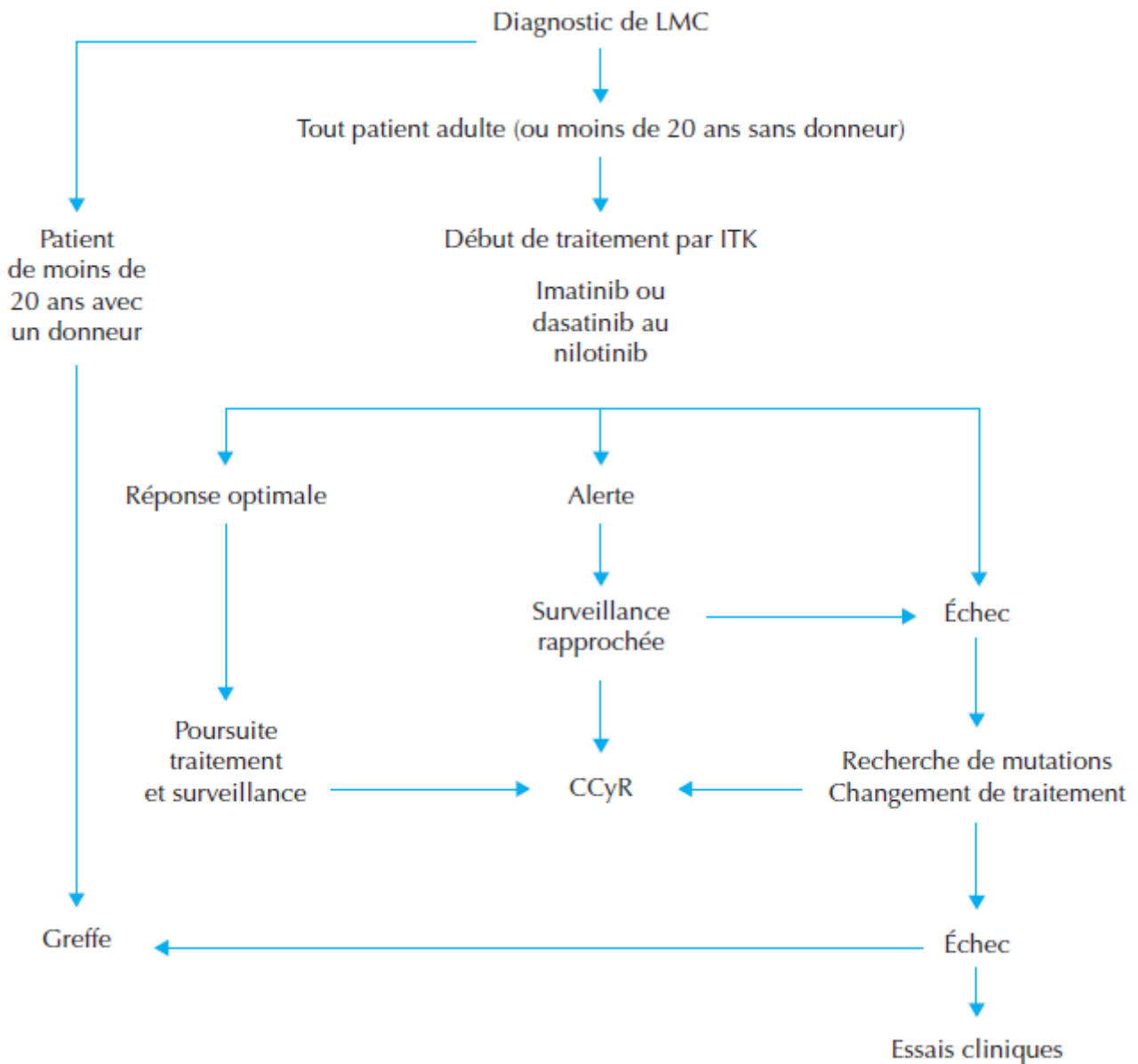


Figure 14 : Schéma thérapeutique pratique d'un nouveau cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) diagnostiquée en phase chronique.

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; CCyR : réponse cytogénétique complète. [10]

10. Suivi et surveillance de la réponse au traitement

Un suivi régulier des patients atteints de LMC est nécessaire et des analyses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires doivent être régulièrement effectuées pour identifier ceux qui ne répondent pas au traitement.

Trois niveaux de contrôle de la maladie peuvent être définis dans la LMC.

Réponse hématologique complète (RHC) définie comme la normalisation de la numération sanguine ainsi que la disparition de tous les signes et les symptômes de la maladie ;

Réponse cytogénétique (RC) répartie en quatre groupes selon la proportion de métaphases Ph-positive détectables à l'aide des techniques cytogénétiques classiques:

Réponse cytogénétique complète (RCyC) : 0 % de chromosome Ph1,

Réponse cytogénétique partielle (RCyP) : entre 1 et 35 % de chromosome Ph1,

Réponse cytogénétique mineure (RCym) : entre 35 et 95 % de chromosome Ph1,

Pas de réponse cytogénétique : plus de 95 % de chromosome Ph1,

Rémission moléculaire :

L'évaluation de la réponse moléculaire (RM) par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel est le moyen le plus sensible pour contrôler l'efficacité du traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK). [47]

Une réponse moléculaire majeure est définie par un ratio BCR-ABL/gène témoin inférieur ou égal à 0,1 % et une réponse moléculaire complète implique qu'aucun transcrit BCR-ABL ne soit détectable par RT-PCR. [7]

L'expression du rapport BCR-ABL/ABLselon l'échelle internationale (IS) a permis, en se basant sur l'étude IRIS (International Randomized study of Interféron versus STI571) de définir plusieurs seuils (réponses moléculaires ou RM) permettant de vérifier l'efficacité thérapeutique.

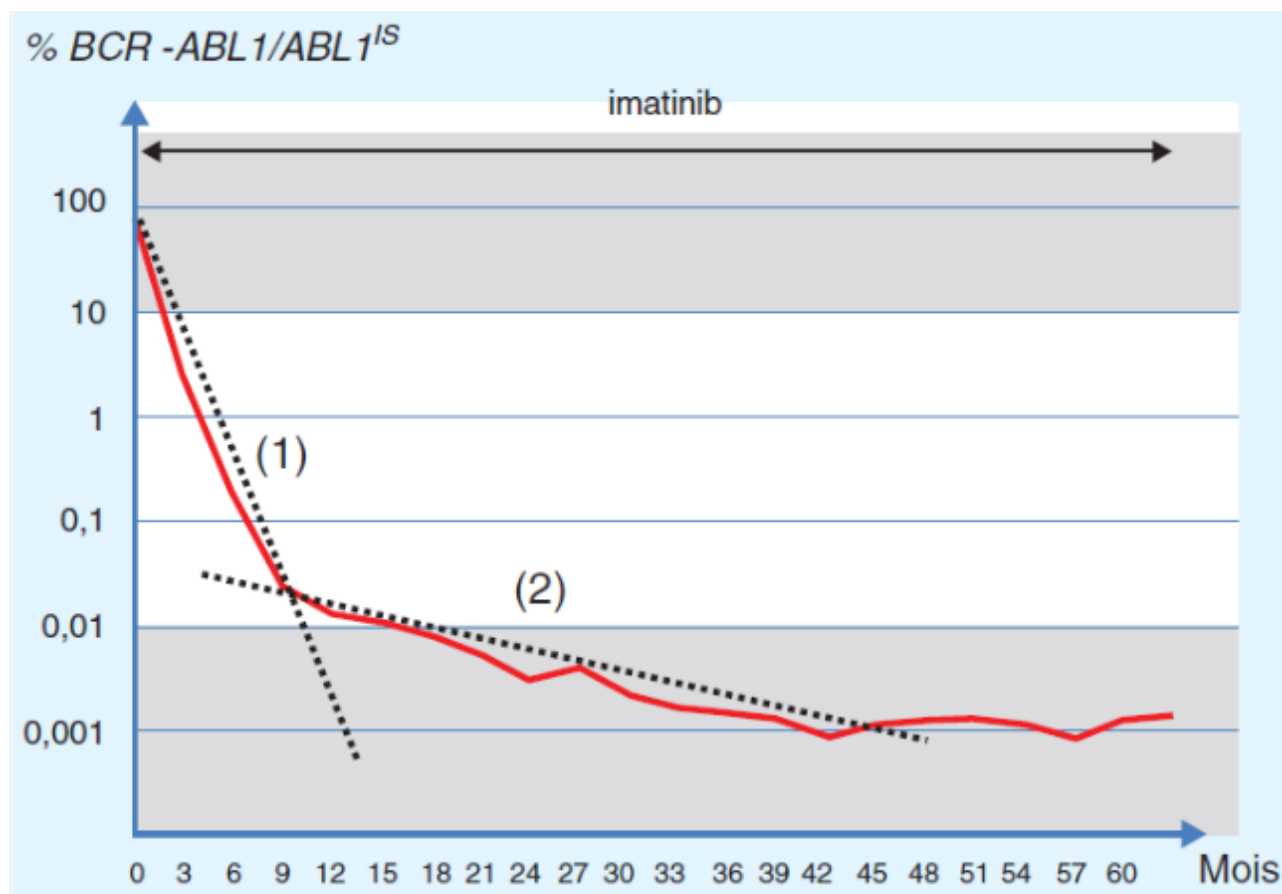


Figure 15: Courbes de suivi des pourcentages BCR-ABL1 /ABL1 au cours du traitement:

La courbe de suivi présente une évolution optimale avec les deux pentes caractéristiques de la destruction des cellules matures (1) et des progéniteurs leucémiques (2). [29]

Ces points sont définis comme une diminution de 3, 4, 4.5 ou 5 logarithmes décimaux par rapport à une ligne de base théorique au diagnostic (définie par BCR-ABL1 /ABL1 = 100 %).

Ainsi une valeur de 0,1 % correspond à la réponse moléculaire majeure (RMM ou RM3), des valeurs de 0,01 %, 0,0032 %, 0,001 % définissent respectivement les réponses moléculaires RM4, RM4.5 et RM5.(figure 16)

Dans le même système, un ratio de 1 % correspond approximativement à la réponse cytogénétique complète. La définition des réponses moléculaires profondes (RM4, RM4.5 et RM5) repose sur des critères clairement définis.

Dans le cas d'un ARNm BCR-ABL1 indétectable, le nombre de copies ABL permet d'établir la sensibilité de la RQ-PCR et le type de réponse. Dans le cas d'un transcrit BCR-ABL détectable, le ratio BCR-ABL/ABL, ainsi que le nombre de copies ABL définissent ensemble le type de réponse.

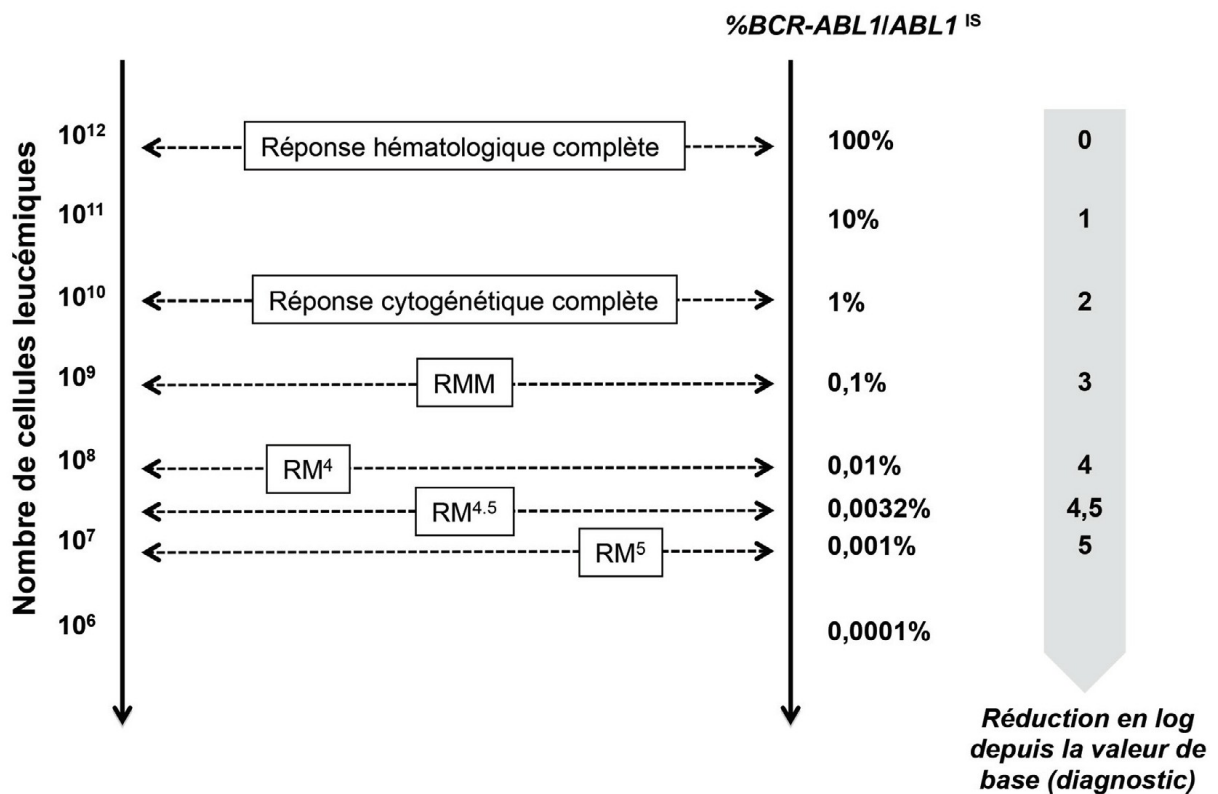


Figure 16 : Les différents types de réponse moléculaires.

L'expression du rapport BCR-ABL1 / ABL1 sur l'échelle internationale (IS) définit la réponse moléculaire majeure (RMM), les réponses moléculaires profondes (RM4, RM4.5 et RM5). Même lorsque la RM5 est atteinte, il reste en théorie plus d'un million de cellules leucémiques dans l'organisme.

Tableau 1 : Définition des réponses moléculaires profondes au traitement. [39]

Transcrit BCR-ABL1	conditions	Réponses Moléculaire profondes		
		RM4	RM4.5	RM5
indétectable	Nombre de copies ABL1	> 10 000	> 32 000	> 100 000
DéTECTABLE	Et <i>BCR- ABL1/ABL1IS</i>	≤ 0,01 %	≤ 0,0032%	≤ 0,001%
	Nombre de copies ABL1	> 10 000	> 32 000	> 100 000

Une réponse optimale à l'imatinib nécessite :

- ✓ Une réponse hématologique complète dans les trois mois ;
- ✓ Une réponse cytogénétique partielle dans les six mois et complète à 12 mois;
- ✓ Une réponse moléculaire majeure à 18 mois. [7]

Chez les patients qui n'obtiennent pas une réponse optimale au traitement par ITK, Le dépistage des mutations BCR-ABL doit également être effectué, car il peut fournir des informations utiles pour le choix des ITK. [47]

11. Pronostic

Le pronostic, autrefois très sombre, de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été radicalement transformé au début de ce siècle par la première thérapeutique ciblée, l'imatinib (Glivec) puissant inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL.

[40]

Divers efforts ont été déployés pour établir des critères définissables au diagnostic pouvant aider à prévoir la réponse au traitement et la survie chez des patients individuels. Historiquement, le score de Sokal a été développé en 1984 pour les patients traités par le busulfan et le score de Hasford (également appelé Euro) en 1998 pour les patients traités par IFN- α .

Les deux systèmes de notation ont depuis été confirmés comme étant utiles à l'ère des TKI. La stratification des patients dans les catégories de risque élevé, intermédiaire et faible peut aider à prendre des décisions concernant les options de traitement appropriées. [23]

II. Matériels et méthodes

1. Objectifs de l'étude :

- Analyser le profil épidémiologique des patients.
- Apprécier l'évolution clinico-biologique et analyser les facteurs associés à une bonne réponse au traitement.
- Evaluer les réponses thérapeutiques aux différents inhibiteurs de tyrosine kinase.

2. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur quarante (40) patients suivis au sein du service de médecine interne de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période allant de Janvier 2002 au décembre 2014.

Recueils des renseignements :

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été récoltées à partir des dossiers des patients et comportent :

Les données épidémiologies :

- l'âge.
- le sexe.
- Le motif de consultation.

Les données cliniques:

- Les antécédents personnels et familiaux.
- les signes de l'examen clinique.

Les données paracliniques:

- La numération de la formule sanguine: taux de globules blancs, taux d'hémoglobine, taux de plaquettes, pourcentage de polynucléaires basophiles, Eosinophiles Neutrophiles, pourcentage de la myélémie,

pourcentage de blastes.

- Les résultats des analyses de la biologie moléculaire : le taux de transcrit BCR-ABL1.
- Le caryotype médullaire à la recherche du chromosome Philadelphie.

3. Résultats :

A. Données épidémiologiques

a. L'âge :

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 43,1 ans avec des extrêmes entre 16 ans à 75 ans.

Nous avons identifié 04 tranches d'âge avec un pic de fréquence de 35% dans la tranche allant de 31 à 45ans.

Tableau 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

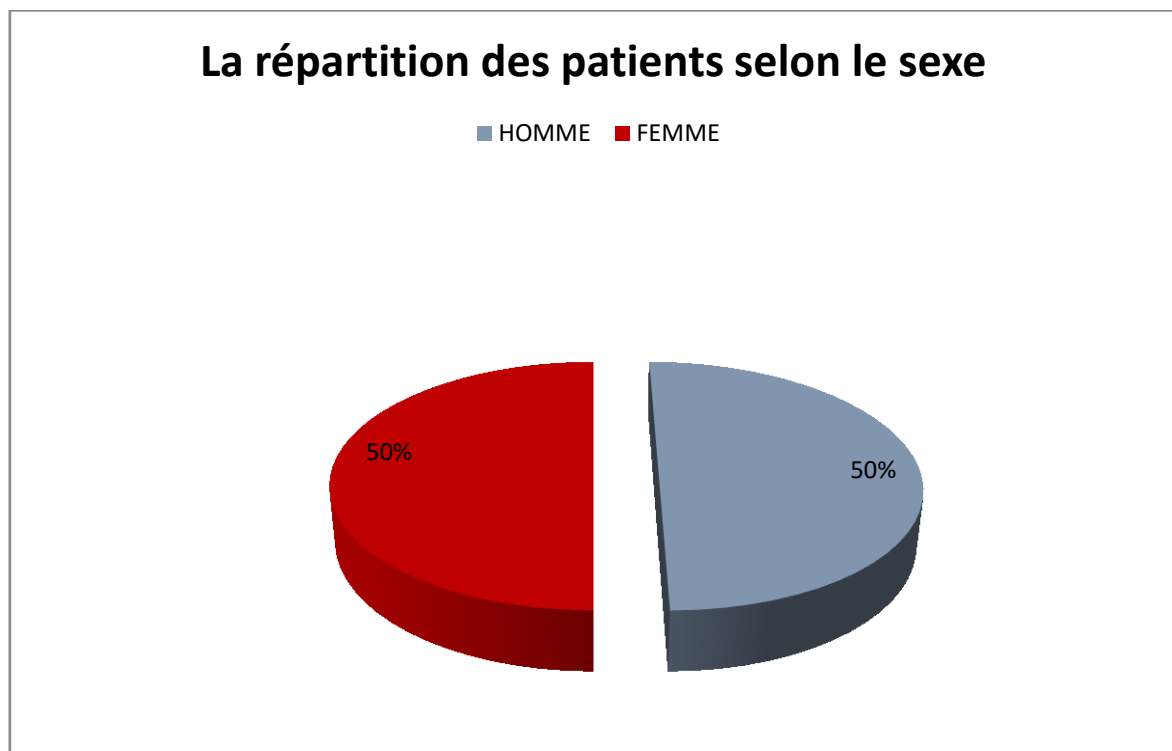
Tranche d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentage %
[15,30]	10	25%
[31,45]	14	35%
[46,60]	12	30%
[61,75]	4	10%

b. Le sexe :

Le sexe masculin était autant représenté que le sexe féminin avec une sex-ratio H /F =1.

Tableau 3: repartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectifs	Pourcentage %
Homme	20	50
Femme	20	50



La répartition selon le sexe

B. Les données cliniques**Tableau 4: Répartition des patients selon le motif de consultation et / ou d'hospitalisation.**

Le motif	Effectifs	Pourcentage %
SMG isolée	6	15%
AEG	6	15%
AEG+SMG	6	15%
Fortuite	5	12,5%
Douleur d'HCG	11	27,5%
Douleur d'HCG+ asthénie	3	7,5%
Douleur d' HCG+ anémie	2	5%
Syndrome de leucostase	1	2,5%

a. Circonstance de découverte:

AEG : altération d'état général, SMG : splénomégalie, HCG : hypochondre gauche.

b. La splénomégalie

La splénomégalie est le motif de consultation le plus fréquent présent chez 36 patients soit 90 % qu'elle soit isolée ou associée à d'autres symptômes.

Tableau 5 : Taille de la Rate au moment diagnostic

Taille de la Rate en cm	Effectif	Pourcentage %
< 10	14	35%
[10,19]	13	32,5%
[20, 27]	9	22,5%

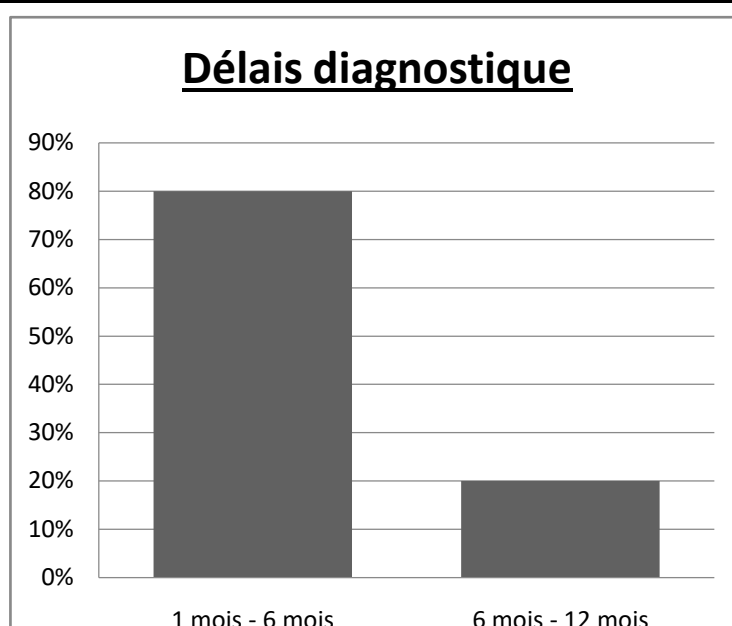
- l'hépatomégalie est présente chez 2 patients soit 5% de l'ensemble des malades, la flèche hépatique était de 16 et 17cm.

c. Délais diagnostique :

Dans la majorité des cas le délai entre la date de consultation et la confirmation diagnostic était inférieur à 06mois.

Tableau 6: répartition des patients selon le délai diagnostic.

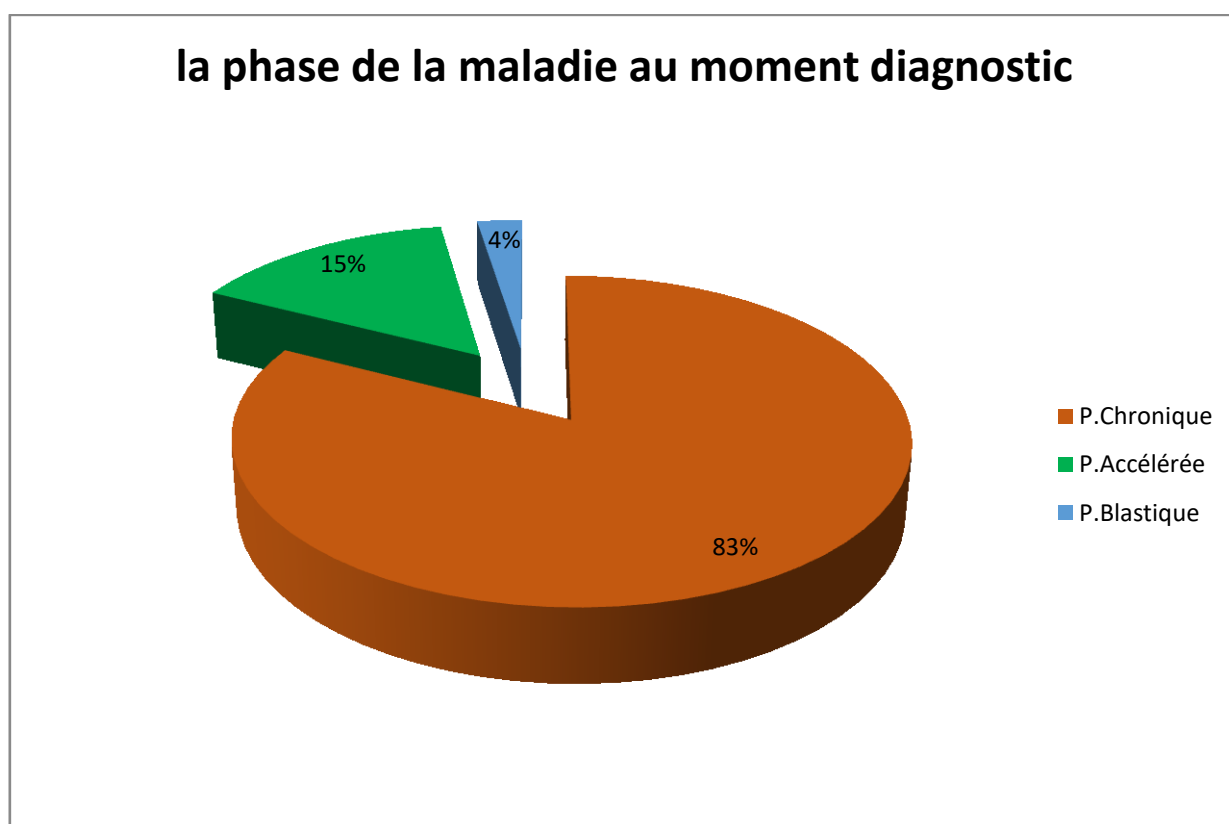
Délais (mois)	Nombre	Pourcentage %
[1, 6 [32	80%
[6, 12]	8	20%

**d. La phase de présentation clinique**

La majorité des patients étaient en phase chronique de la maladie soit 82,5%.

Tableau 7 : Répartition des malades selon la phase de présentation clinique au moment diagnostic.

La phase de la maladie	Effectif	Pourcentage %
Phase chronique	33	82,5%
Phase Accélérée	6	15%
Phase blastique	1	2,5%



C. Les données paracliniques

a. Hémogramme :

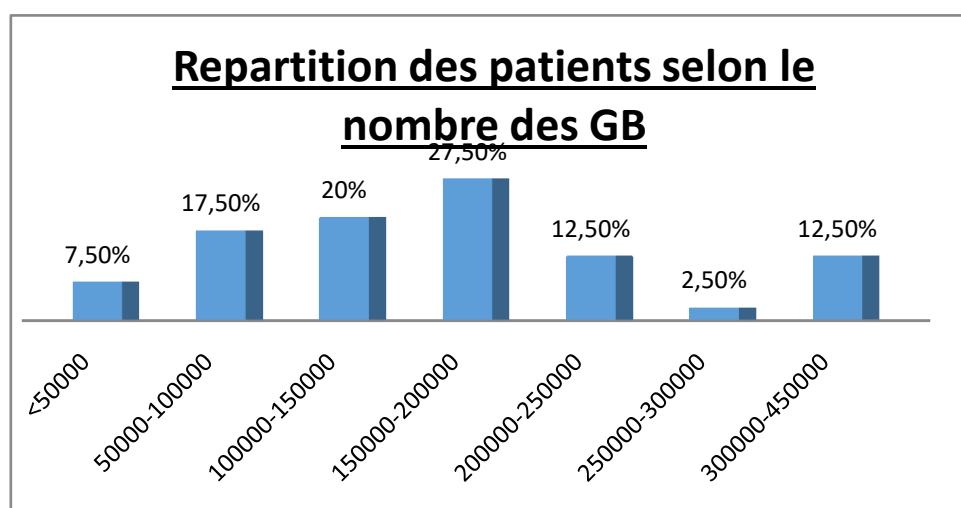
L'hémogramme a été pratiqué chez tous les patients objectivant une hyperleucocytose constante.

1. Répartition des malades selon le nombre des GB :

Tableau 8 : Répartition des malades selon le nombre des Globules blanc.

Numération des GB Eléments/mm ³	Effectifs	Pourcentage %
<50 000	3	7,5 %
[50 000 – 100 000[7	17,5%
[100 000–150 000[8	20 %
[150 000–200 000[11	27,5%
[200 000–250 000[5	12,5%
[250 000–300 000[1	2,5 %
[300 000–450 000]	5	12,5%

Le taux médian des Globules blancs est de 164 260 élément/mm³; avec des extrêmes de 14 000 élément/mm³ à 346 000 élément/mm³, et un pic de fréquence entre 150 000 et 200 000 élément/mm³.

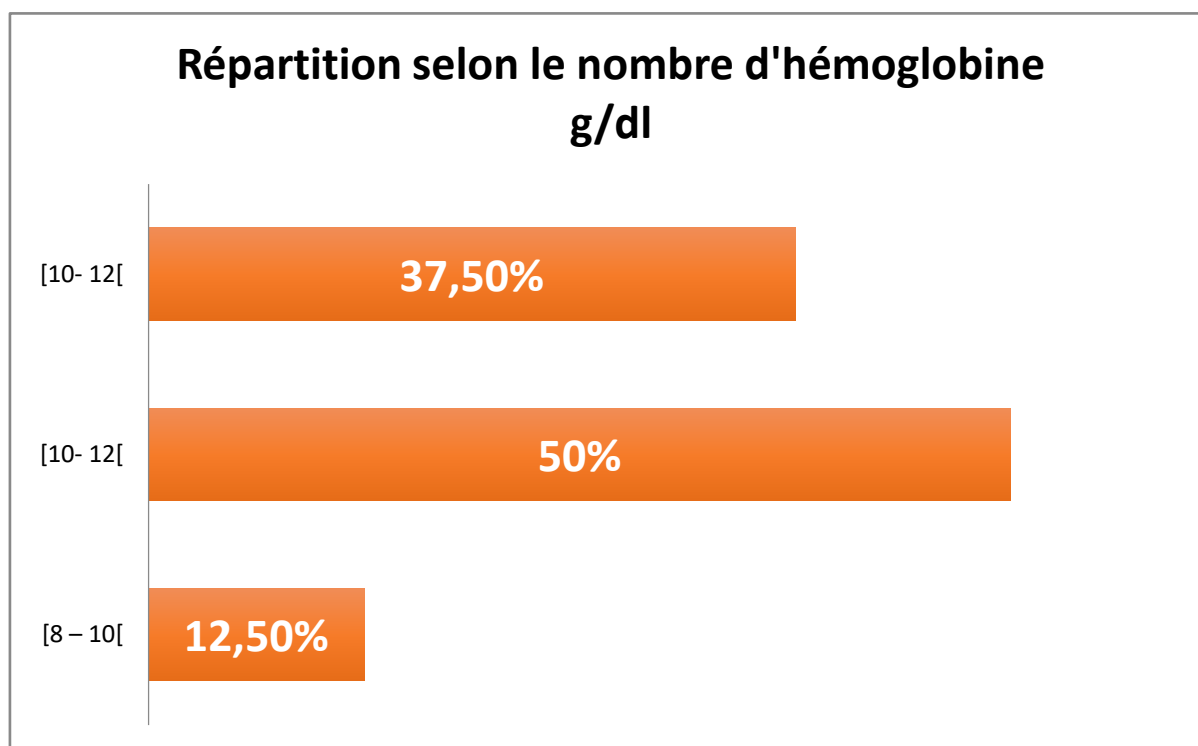


2. Répartition selon le taux de l HB :

Le taux médian de l'Hémoglobine est de 11g /dl ; avec des extrêmes de 8,3g/dl à 13,4g/dl, et un pic de fréquence entre 10- 12g/dl.

Tableau 9: Répartition des malades selon le taux d'hémoglobine.

Taux de l HB	Nombre	Effectif
[8 - 10[5	12,5%
[10- 12[20	50%
[12- 14]	15	37,5%
Total	40	100%

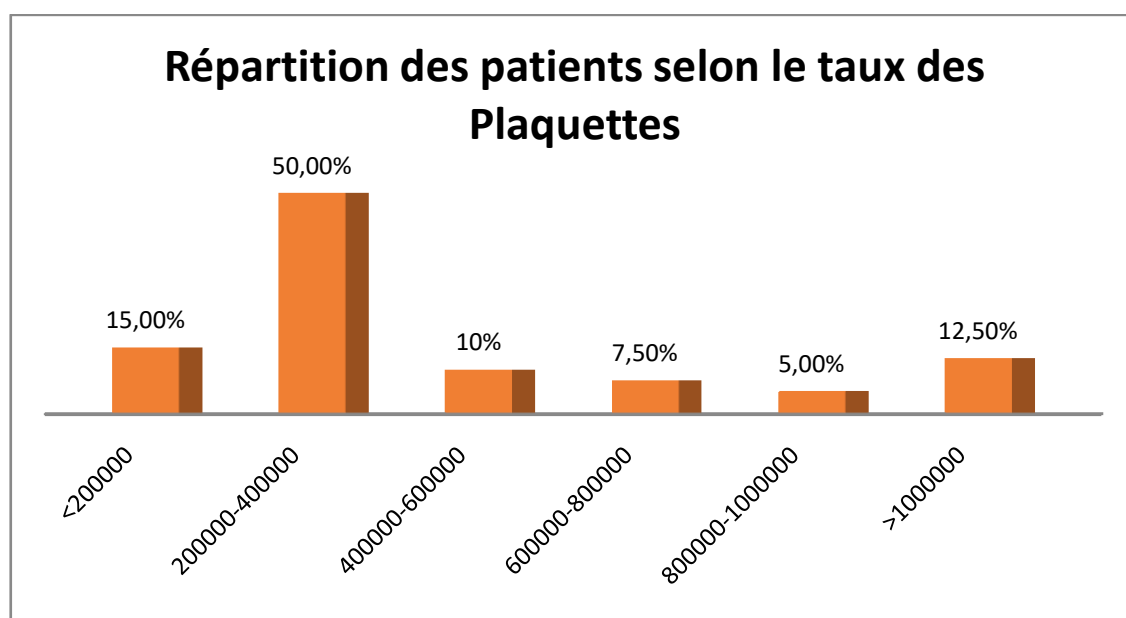


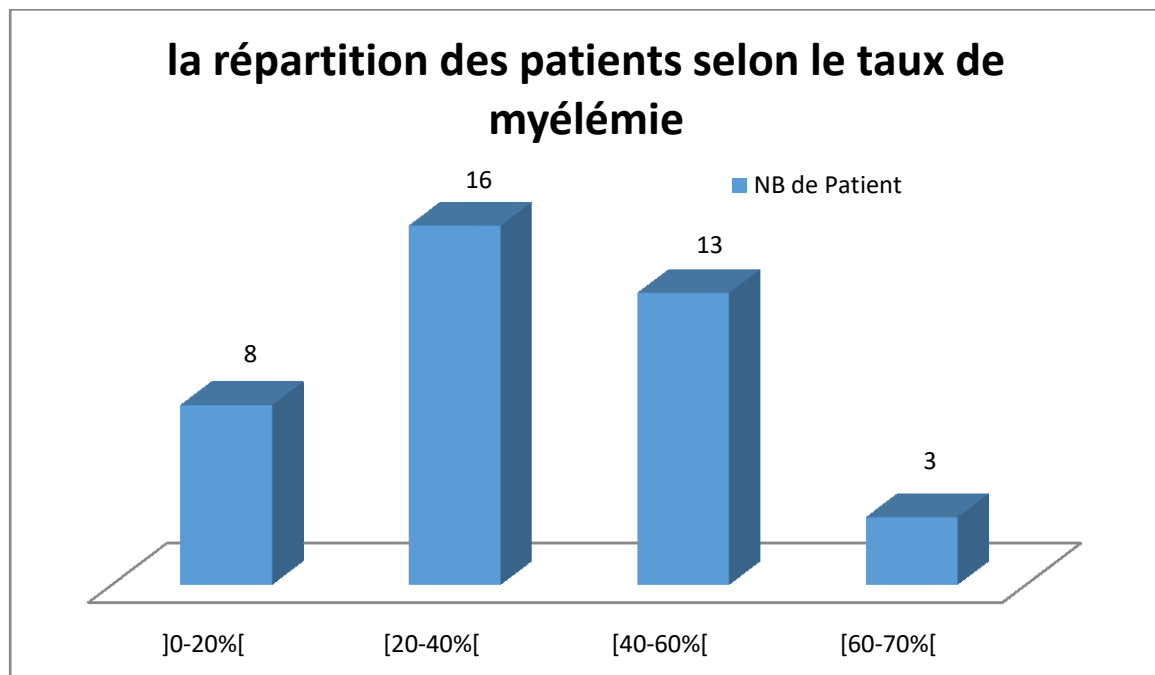
3. Répartition selon le taux des Plaquettes :

Le taux médian est de 391 385 éléments /mm³ ; avec des extrêmes de 143 000 éléments /mm³ et 1 805 000 éléments /mm³, et un pic entre [200 000–400 000[éléments/mm³.

Tableau 10 : Répartition des malades selon le taux des plaquettes.

Taux de plaquettes éléments/mm ³	Effectif	Pourcentage
<200 000	6	15%
[200 000– 400 000[20	50%
[400000 –600 000[4	10%
[600 000 –800 000[3	7,5%
[800 000 –1 000000]	2	5%
>1000000	5	12,5%
Total	40	100%





Répartition des malades selon le taux de la myélémie :

Myélémie : allant de 10% à 71% avec une moyenne de 33%.

La majorité de nos patients (16 cas) avait un taux de myélémie compris entre 20 et 40%.

4. Répartition des malades selon le nombre de blastes :

Blastes : allant de 0% à 27% avec une moyenne de 4%.

Tableau 11 : Répartition des malades selon le nombre de blastes.

Taux de blastes sanguins par tranche en %	Effectifs	Pourcentage %
[0 - 10[33	82,5%
[10-20[6	15%
[20-30]	1	2,5%

b. Frottis sanguin :

Le taux de Polynucléaires Neutrophiles : allant de 19% à 70% avec une moyenne de 44%.

Le taux des Eosinophiles : allant de 0% à 12% avec une moyenne de 3%.

Le taux de Basophiles : allant de 0% à 15% avec une moyenne de 4%.

c. Myélogramme et Caryotype Médullaire

Il a été réalisé chez tous nos patients pour évaluer l'état de la lignée granuleuse et réaliser le caryotype médullaire indispensable au diagnostic.

Tableau 12 : Répartition des malades selon leurs caryotypes médullaires.

Caryotype médullaire	Nombre de cas	Pourcentage %
La translocation (9,22)	37	92,5%
Caryotype normal	03	7,5%

Le caryotype médullaire a permis de mettre en évidence le chromosome de Philadelphie chez 37 des 40 patients étudiés (92,5 %).

d. La biologie Moléculaire :

La reverse transcriptase chaine polymérase réaction à la recherche du transcrit BCR-ABL a visé diagnostic est faite chez 09 patients soit 22,5% des cas ; elle était positive chez les 09 cas.

e. La cytogénétique moléculaire (FISH) :

Réalisé chez 03 patients à la recherche du réarrangement BCR-ABL, équivalent moléculaire de la translocation t(9,22).

Résultat positif dans deux tiers des cas étudiés soit 66 %.

D. Données pronostic**Le score de sokal :**

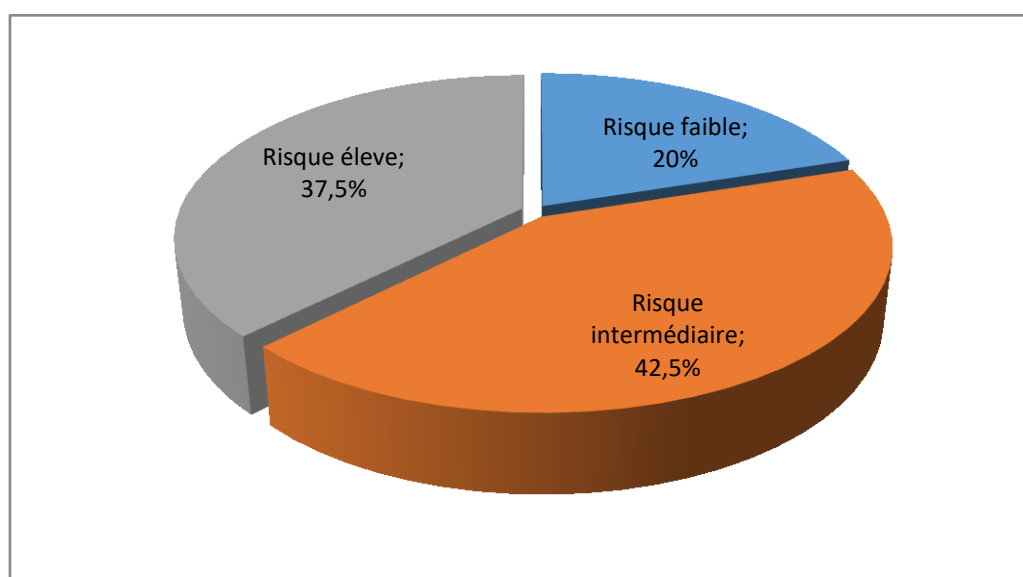
Il est calculé chez tous les patients.

Le score relatif le plus faible est de 0,6 et le plus élevé est de 10,41 avec un taux moyen de 1,64.

La répartition des patients en fonction des groupes à risque selon le score de Sokal est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : La répartition selon le score de Sokal au moment diagnostic

Le risque relatif	effectif	Pourcentage
Risque faible	8	20%
Risque intermédiaire	17	42,5%
Risque élevé	15	37,5%



E. Données thérapeutiques

✚ Le besoin d'un traitement cyto réducteur initial a base d hydrea :

22 patients ont bénéficié d'un traitement cyto-réducteur initial à base d'Hydrea soit 55% de l'ensemble des patients en vue d'une réduction rapide de la masse tumorale.

✚ Traitement Imatinib 1 ère Ligne :

- Tous les patients ont reçu 400 mg d'imatinib par jour en première intention à l'exception de 03 patients qui ont reçu une dose initiale d'Imatinib de 600mg.
- Les patients ont été suivis pour leur réponse et leur tolérance à l'imatinib et des ajustements posologiques en fonction de la toxicité ont été

effectués conformément aux recommandations.

✚ Délai entre le diagnostic et traitement par ITK :

La majorité des malades ont débuté le traitement Par ITK après 01mois du diagnostic.

✚ Surveillance du traitement :

➤ Évaluation de la réponse hématologique :

Contrôle à 03 mois

- RHC à 3 mois : 37 patients (soit 92,5%) ont obtenu une Réponse hématologique complète à 3 mois.
- Un patient n'a pas bénéficié d'un control à 03mois.
- Deux patients ont présentés un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à l'imatinib après un mois de traitement imposant l'arrêt de produit et le passage au traitement de 2^{ème} ligne à base de Tasigna 600mg.

Tableau 14 : Evaluation de la réponse hématologique à 03 mois.

Réponse hématologique complète à 03 mois	Effectif	Pourcentage
OUI	37	92,5%
NON	3	7,5%

Contrôle à 06mois :

Réponse hématologique complète à 06mois :

35 patients étaient en rémission hématologique complète à 06mois soit 87,5%.

Tableau 15 : Evaluation de la réponse hématologique à 06 mois.

Réponse hématologique complète à 06 mois	Effectif	Pourcentage
OUI	35	87,5%
NON	5	12,5%

➤ Evaluation de la réponse cytogénétique:

Contrôle à 06mois :

10 patients ont obtenus une réponse cytogénétique à 06mois soit 25% des cas.

Tableau 16 : Evaluation de la réponse cytogénétique à 06 mois.

Réponse cytogénétique à 06mois	Effectif	Pourcentage
Partielle	6	15%
complète	4	10%

Control à 01 an :

Effectuée chez 18 patients soit 45%.

Tableau 17: Evaluation de la réponse cytogénétique à 12 mois du traitement.

La réponse cytogénétique	Nombre	Pourcentage
Réponse complète	10	55,6%
Réponse partielle	2	11,1%
Réponse mineur	1	5,5%
Pas de réponse	5	27,8%

➤ Control de la réponse moléculaire à 36 mois :

Réalisé Chez 14 patients soit 35% des cas dont 9 entre eux étaient en rémission moléculaire majeure.

Tableau 18 : Evaluation de la réponse moléculaire à 36 mois du traitement.

Réponse moléculaire majeur	Effectif	Pourcentage
Oui	9	64,2%
Non	5	35,8

🚩 Effets secondaires dus au traitement :

Observés chez 08 patients soit 20% des cas.

Tableau 19 : Effets secondaires dus au traitement.

L'effet secondaire	La conduite
Syndrome d'hypersensibilité et intolérance. (02patients = 5% des cas).	Arrêt d'imatinib
Toxicité hématologique grade 3 (02patients) et grade 4 (01patients) = 7,5% des cas.	Diminution de la dose d'imatinib (passage à 300mg).
Toxicité hépatique grade 2 (02patients) = 5% des cas.	Diminution de la dose d'imatinib (passage à 300mg).
Toxicité pancréatique (01 patients) = 2,5% des cas.	Arrêt de Nilotinib-tasigna 800mg et Passage à Dasatinib-sprycel 100mg.

✚ Le rapport entre l'échec d'imatinib et le score de Sokal initial :

Tableau 20 : Le rapport entre l'échec d'imatinib et le score de Sokal initial.

Score de Sokal	Faible	intermédiaire	Élevé	Total
Nombre	1	5	3	9
pourcentage	11,1%	55,6%	33,3%	100%

L'échec du traitement par l'Imatinib est plus élevé chez les patients ayant un score initial intermédiaire.

L'échec a été observé chez 05 de ces patients soit 55,5% des cas.

✚ Le rapport entre l'échec d' imatinib et le sexe

Tableau 21 : Le rapport entre l'échec d'imatinib et le sexe.

Le sexe	Le nombre	Le pourcentage
Féminin	4	44,4%
Masculin	5	55,6%

Dans notre série le pourcentage de l'échec d'Imatinib chez les deux sexes est presque égal.

✚ Le rapport entre l'échec de l'matinib et l'âge au moment diagnostic :

Tableau 22 : Le rapport entre l'échec d'imatinib et l'âge au moment diagnostic.

L'âge au moment diagnostic	< 35 ans	> 35 ans
Nombre	3	6
Pourcentage	33,3%	66,7%

Dans notre série, plus l'âge au moment du diagnostic est élevé plus le risque d'échec à l'Imatinib augmente.

✚ Le rapport entre l'échec de l'imatinib et le délai diagnostique :

Dans notre série 09 patients ont présenté un échec thérapeutique à l'Imatinib dont la répartition selon le délai de diagnostic est comme suit :

Tableau 23 : répartition des patients ayant un échec d'Imatinib selon le délai diagnostic.

Délai diagnostic	Nombre de patients	Pourcentage d'échec
01 mois	1	11,11%
02 mois	2	22,22%
03 mois	3	33,33%
04 mois	1	11,11%
05 mois	0	0%
06 mois	2	22,22%

Dans notre série, le délai diagnostique n'est pas un facteur d'échec d'Imatinib, vu la présence de 8 cas diagnostiqués dans un délai supérieur à 06 mois et qui n'ont pas présenté d'échec.

✚ Le passage aux inhibiteurs de 2^{ème} génération :

Tableau 24: Le passage aux inhibiteurs de 2^{ème} génération

Passage au traitement de 2 ^{ème} ligne	nombre	Pourcentage
Oui	09	22,5%
Non	31	77,5%

Chez 09 patients soit 22,5% de l'ensemble des malades.

Le recours aux inhibiteurs de 2^{ème} génération après échec de l'imatinib était dû à une intolérance chez 02 patients et à une résistance chez 07 patients.

Tableau 25 : les raisons du passage au traitement de 2^{eme} ligne après échec d'imatinib.

Echec d'Imatinib	résistance	Intolérance	Total
Le nombre	7	2	9
Le pourcentage	77,8%	22,2%	100%

✓ L'intolérance :

Observée chez 02 patients (02 femmes de 43 ans et de 55ans en phase chronique de la LMC) qui ont présenté un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à l'imatinib après un mois de traitement imposant l'arrêt de produit et le passage au traitement de 2^{ème} ligne à base de tassigna 600mg.

✓ La résistance :

Observée chez 07 patients, les mécanismes et les conduites étaient comme suit :

Tableau 26 : les mécanismes de résistance à l'imatinib et les conduites à tenir.

Le profil des patients	mécanisme d'échec de l'imatinib	La conduite
<u>1^{er} Patient</u> Fille de 16, LMC phase chronique	<u>Résistance</u> : perte de la RHC au bout de 48mois d'évolution à la dose de 600mg d'Imatinib	-recours à Nilotinib Tasigna 600mg -Candidate au programme d'allogreffe.
<u>2^{ème} patient</u> Homme de 26ans, LMC phase chronique	<u>Résistance</u> : pas de réponse cytogénétique et hématologique au bout de 36mois même après passage à la dose de 800mg d'imatinib.	recours à Nilotinib Tasigna 600mg.
<u>3^{ème} patient</u> Homme de 53ans, LMC phase chronique	<u>Résistance</u> : -pas de réponse cytogénétique et au bout de 24 mois sous 600mg d'imatinib ; -Mutation BCR-ABL F359C.	Dassatinib Sprycel 100mg.
<u>4^{ème} patient</u> Femme de 32ans, LMC phase chronique	<u>Résistance</u> : -pas de réponse cytogénétique et au bout de 18mois e de réponse moléculaire au	Recours à Nilotinib Tasigna 600mg.

	bout de 36mois. sous 800mg d'imatinib ; -mutation du domaine BCR-ABL M244V.	
<u>5 ème patient</u> homme de 65ans, LMC phase chronique	<u>Résistance :</u> -pas de réponse moléculaire au bout de 24mois sous 600mg d'Imatinib.	Recours à Nilotinib Tassigna 800mg.
<u>6 ème patient</u> Homme de 39ans, LMC phase chronique	<u>Résistance :</u> -pas de réponse moléculaire au bout de 18mois avec Perte de la réponse cytogénétique complète après 24mois d'évolution sous 600mg d'Imatinib.	Recours à Nilotinib Tassigna 800mg. -Candidate au programme d'allogreffe.
<u>7 ème patient</u> Homme de 54ans, LMC phase chronique	<u>Résistance :</u> pas de réponse cytogénétique après 18 mois d'évolution sous Imatinib 600mg.	Recours à Nilotinib Tassigna 600mg.

✚ Mutations BCR-ABL:

La recherche de mutation BCR-ABL a objectivé la présence de mutations chez 02 patients :

- Mutation BCR-ABL F359C sensible au Dassatinib Sprycel 100mg.
- Mutation du domaine BCR-ABL M244V sensible au Nilotinib Tasigna 600mg.

✚ Le suivi et surveillance du traitement de 2^{ème} ligne :

Fait chez 08 patients sur 09 sous traitement de 2^{ème} ligne:

Tableau 27 : Le suivi et surveillance du traitement de 2^{ème} ligne

Surveillance du traitement de 2eme ligne	Control à 06mois	Control à 36 mois
Réponse hématologique complète(RCH)	- Obtenue chez 03 patients soit 37,5%	- Obtenue chez 05 patients soit 62,5%
Réponse cytogénétique (RCyt)	-Réponse cytogénétique mineure : obtenue chez 01 patient soit 12,5%. -Réponse cytogénétique partielle :obtenuechez 01 patient soit 12,5%.	-Réponse cytogénétique mineure : obtenue chez 01 patient soit 12,5%.
Réponse Moléculaire	Pas de réponse moléculaire chez les 08 patients suivis.	-Réponse moléculaire minime : obtenue chez 02 patients soit 25%. -Réponse moléculaire majeure : obtenue chez 01 patient soit 12,5%.

Besoin du traitement de 3^{ème} ligne :

Le control à 06 mois et à 01an a révélé une toxicité hématologique chez 02 patients sous Tasigna 800mg d'où le switch par Dasatinib sprycel 100mg. (Traitement de 3eme ligne)

Aucun patient n'a reçu un traitement à base d'ITK de 3^{ème} génération.

F. Evolution :**a. La transformation en leucémie aigüe :**

04 patients ont présenté une acutisation soit 10% de l'ensemble des cas étudiés.

Tableau 28 : Incidence de la transformation en leucémie aigüe au cours de l'évolution.

Transformation en leucémie aigüe	Nombre	Pourcentage
Oui	4	10%
Non	36	90%

b. La survie

La survie sans progression est de 90% des cas.

Dans notre série la survie à 05 ans était de 95%.

02 cas de décès ont été rapportés, le premier causé par un choc septique, le deuxième est dû à une transformation en leucémie aigüe avec un délai diagnostic-décès de 09mois et 3ans et demi respectivement.

DISCUSSION

Notre travail consiste à une étude rétrospective menée au sein de service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 12 ans allant de Janvier 2002 au Décembre 2014, à propos de 40 cas suivis pour une LMC.

I. Données épidémiologiques:

1. L'âge :

Selon les données de la littérature, la LMC est observée à tous les âges de la vie avec un maximum entre 30 et 60 ans et un pic de fréquence entre 40 et 50 ans. [5, 50]

Dans notre série l'âge moyen au moment du diagnostic est de 43,1 ans avec des extrêmes entre 16 ans à 75 ans.

A noter que, aucun cas pédiatrique n'a été retrouvé dans notre série.

Tableau 29 : les résultats des différentes séries concernant l'âge

Le profil épidémiologique	Age moyen au diagnostic	Tranche d'âge La plus touchée
El Mouhdi 2015(Fès) [51]	47,2 ans	[40-60]
Kohobo C 2016 (Rabat) [53]	42,79 ans	[41-50]
A.Jamal Eddine 2018 (Marrakech) [54]	54,5 ans	[50-59]
Messaoudi 2016 (Algérie) [52]	46 ans	[41-50]
Notre série	43.1 ans	[31-45]

Nos résultats rejoint ceux de la série de EL Mouhdi et Messaoudi et Kohobo [51, 52, 53], contrairement à la série de Jamal Eddine. [54]

2. Le sexe :

Dans la littérature, la répartition de la population en fonction du sexe montre une nette prédominance masculine avec une sex-ratio proche de 2: entre 1,4 et 2,2 hommes sont touchés pour une femme [5], contrairement à notre série avec une sex-ratio de 1.

Tableau 30 : la répartition selon le sexe dans les différentes séries étudiées.

Les series	la sex-ratio H/F
El Mouhdi -Fès [51]	0,96
Maynadié M -France [65]	1 ,7
Messaoudi -Algérie [52]	1,38
Jamal Eddine -Marrakech [54]	1
Kohobo C -Rabat [53]	0,9
Notre série	1

Nos résultats concordent avec ceux de toutes les autres séries à l'exception de la série française de Maynadié qui montre une nette prédominance masculine.

II. Démarche diagnostique :

A. Diagnostic de la Leucémie myéloïde chronique

1. Diagnostic Clinique:

a. Circonstance de découverte

La plupart des patients atteints de LMC (> 90%) se présentent dans la Phase chronique de La maladie et sont souvent diagnostiqués fortuitement lors d'un examen de routine ou d'un examen pour une autre maladie. [21]

Jusqu'à 50% des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic.[22]

Le diagnostic de LMC est souvent posé alors que le patient ne présente aucun symptôme. En fait, la plupart du temps c'est une suspicion biologique à l'occasion d'un hémogramme qui met en évidence notamment le désordre de la lignée granulocytaire. [15]

Les signes cliniques menant à la découverte de la LMC sont peu caractéristiques : asthénie, sueurs nocturnes, fièvre, amaigrissement ou pesanteur abdominale amenant à la découverte d'une splénomégalie.[2]

Moins fréquemment, il y a une ecchymose et une hémorragie faciles dues à un dysfonctionnement plaquettaire. [8]

La splénomégalie modérée est le signe clinique majeur, mais la rate n'est pas toujours palpable au moment du diagnostic.

Le plus souvent, la découverte est fortuite, à l'occasion d'un examen systématique clinique ou hématologique et rarement à l'occasion d'une complication (thrombose veineuse, crise de goutte, infarctus splénique). [2]

Tableau 31: circonstance de découverte de la LMC.[48]

Circonstance de découverte	
Fréquent	Moins frequent
<ul style="list-style-type: none"> • fatigue • Sueurs nocturnes • malaise et perte de poids • Douleur dans l'hypochondre gauche, gêne, satiété • Splénomégalie 	<ul style="list-style-type: none"> • Priapisme • hémorragies rétinienne • Thrombose, saignement ou les deux • Douleur osseuse • hépatomégalie • lymphadénopathie • Infiltration cutanée • Masse extramédullaire (chlorome).

b. L'examen clinique

On pourra noter une splénomégalie quasi constante, asymptomatique dans 50 % des cas et une absence d'adénopathies. Une hépatomégalie est beaucoup moins fréquente (10-20 %). Beaucoup plus rarement, des complications thrombotiques inaugurales peuvent être observées chez les patients très hyper leucocytaires comme une diminution brutale de l'acuité visuelle (thrombose de la veine centrale de la rétine) ou une leucostase avec en particulier un priapisme. [17]

1. La splénomégalie:Retrouvée chez 90 % des cas dans notre série, elle représente ainsi le maitre symptôme de la maladie.

Des résultats similaires ont été trouvés dans la série de El Mouhdi et Messaoudi [51, 52] ainsi que dans la littérature. [55, 66]

2. L'hépatomégalie:Retrouvée dans 5% des cas moins fréquente comparativement à la littérature. [52, 66, 55]

3. Adénopathies:Dans notre série aucun patient n'a présenté des adénopathies, résultats similaires à ceux de la série algérienne [52] et la série de Jamal Eddine [54], alors que 3,77% des patients ont présenté des adénopathies dans la série de El Mouhdi. [51]

Tableau 32 : les différentes manifestations cliniques selon les séries étudiées.

symptôme Séries	Fortuite	SPM	HPM	ADP
El Mouhdi Fès [51]	-----	88,67 %	15 %	3.77 %
Jamal Eddine Marrakech [54]	-----	100%	0 %	0%
Kohobo Rabat [53]	14,3%	83,3%	7,14%	-----
Messaoudi Algérie [52]	38,1%	76,9%	-----	-----
Notre série	12,5%	90%	5%	0%

2. Le diagnostic Para clinique

Le diagnostic de LMC est triple : cytologique, cytogénétique et moléculaire. [2]

a. L'hémogramme:

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic. [5]

Si le diagnostic est classiquement évoqué devant une importante hyperleucocytose avec polynucléose, il doit être également envisagé devant des hyperleucocytoses modérées.

Une polynucléose supérieure à $10 \times 10^9/L$, persistante et non expliquée par un contexte clinique (infection, syndrome inflammatoire, corticothérapie, tabagisme...) doit faire envisager l'hypothèse de la LMC. [27]

On y retrouve aussi une éosinophilie et surtout une myélémie importante, entre 10 et 50 % des éléments de la formule. [2]

L'examen au microscope du frottis sanguin est indispensable pour constater et quantifier la myélémie. [27]

Cette myélémie est faite de myélocytes, de métamyélocytes, de promyélocytes et, plus rarement, de myéloblastes.

Ces cellules ont toutes une morphologie normale. [2]

Une augmentation du taux des basophiles ($> 3\%$) est pratiquement constante, et très évocatrice du diagnostic. (Figure 17)

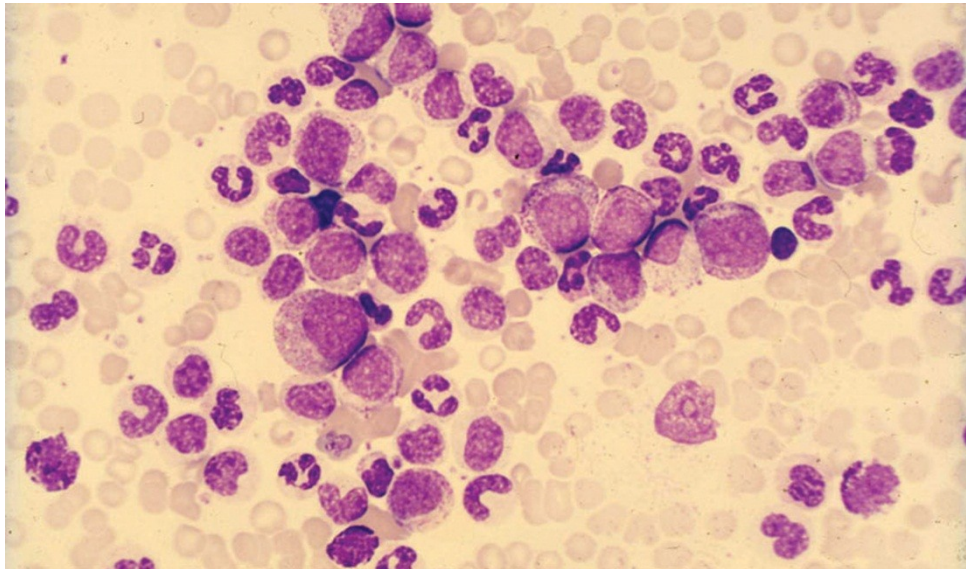


Figure 17 : Frottis sanguin dans la leucémie myéloïde chronique [49]

Une thrombocytose modérée est présente dans près de la moitié des cas. Une anémie, modérée, normocytaire peut être observée, en particulier lorsqu'il existe une splénomégalie. [27]

Les autres marqueurs biologiques (non indispensables au diagnostic) peuvent révéler une hyper uricémie et hyperuraturie (témoin de l'hyper catabolisme cellulaire), une augmentation des LDH sériques et une augmentation de la vitamine B12. [17]

Cependant des phosphatases alcalines leucocytaires effondrées signent pratiquement le diagnostic. [12]

a.1. Globulesblancs

L'hyperleucocytose est franche chez tous nos patients, avec une moyenne de $164.260/mm^3$, et des extrêmes de $14.000/mm^3$ à $346.000/mm^3$.

Le taux de GB est entre 150.000 et $400.000/mm^3$ dans 55% des cas, ceci concorde avec les séries de la littérature.[51, 52, 54, 55]

a.2. Le taux de blastes :**Tableau 33 : la répartition selon le taux de blastes sanguins dans les différentes séries étudiées.**

Taux de blastes sanguins par tranche en %	Jamal Eddine [54]	Kohobo [53]	Messouadi [52]	Notre série
0-10%	90%	85%	97,7%	82,5%
10-20%	10%	12%	2,3%	15%
>20%	0%	3%	0%	2,5%

Dans notre série, 82,5% des patients avaient un taux de blastes entre 0 et 10% ce qui rejoint les données de la littérature [52, 53, 54]

a.3. Anémie

Dans notre série les valeurs d'hémoglobine variaient entre 8,3 g/dl et 13,4 g/dl avec une moyenne de 11 g/dl.

Dans 50% des cas, le taux d'hémoglobine chez nos patients était compris entre 10 et 12 g/dl, ce qui concorde avec les résultats de la littérature. [51, 54, 55]

a.4. Les plaquettes :

Dans notre série 35% des patients avaient une thrombocytose, plus de 60% des malades avaient un taux de plaquettes entre 100.000 et 400.000/mm³, ce taux est proche de celui de la série algérienne [52] et nettement moins importante par rapport aux résultats de la série de El mouhdi et la série de Agharbi. [51, 55]

b. Le myélogramme :

Le myélogramme est le plus souvent réalisé par ponction médullaire. [17]

Il montre une moelle dont la richesse cellulaire est augmentée, avec une hyperplasie granuleuse marquée, et une maturation conservée. [5,12]

Il objective aussi une blastose médullaire qui est inférieure à 10 % en phase chronique.

On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie.

Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. [5]

Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic. En effet, il ne fait que confirmer l'hyperplasie myéloïde. On peut trouver, comme dans le sang, une basophilie, voire une éosinophilie. Les mégacaryocytes sont souvent en nombre augmenté et de petite taille. Il est en revanche indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotype initial. [2]

Dans notre série le myélogramme a été réalisé chez tous les patients pour évaluer l'état de la lignée granuleuse, il a montré dans tous les cas une moelle riche de cellules granuleuses avec absence d'hiatus de maturation.

Dans la série de El mouhdi [51] le myélogramme a été réalisé chez 69,3% des malades montrant également une moelle riche sans hiatus de maturation.

c. La biopsie ostéo-médullaire

Inutile au diagnostic de LMC, elle affirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une hyperplasie du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, comblant la totalité des espaces médullaires, avec disparition des cellules adipeuses. [5] (figure 18)

Elle montre habituellement une augmentation d'éosinophiles et de basophiles, en parallèle de l'excès sanguin sans excès de blastes (si blastes > 5 %, il faut envisager une phase accélérée). [17]

Une fibrose réticulinique discrète peut se voir, mais rarement dès le diagnostic.

L'apparition d'une fibrose fait partie des signes d'accélération de la maladie.[5]

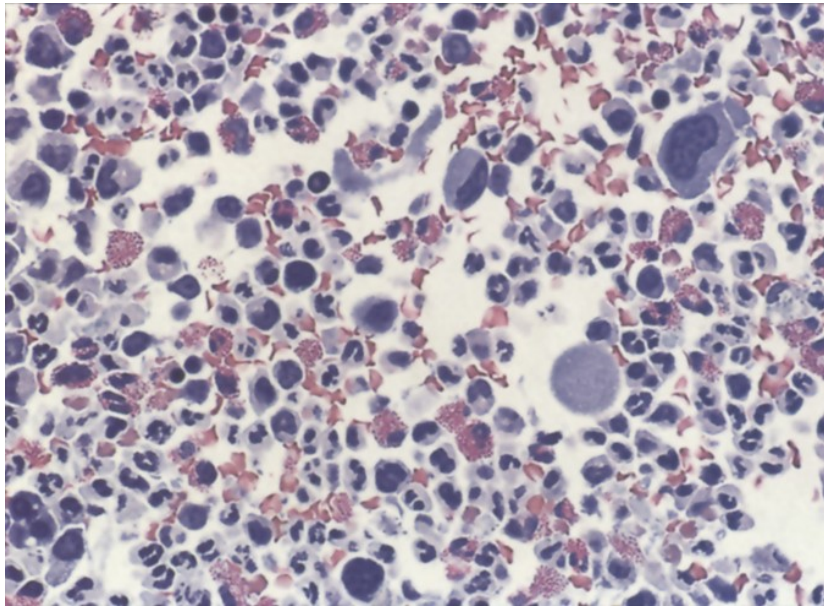


Figure 18 : Leucémie myéloïde chronique : la moelle est hyper cellulaire présentant des mégacaryocytes nombreux souvent petits, peu polyploïdes (Giemsa – x 50). [44]

d. Le diagnostic cytogénétique et Caryotype :

La cytogénétique conventionnelle est indispensable au diagnostic, elle reste la technique de référence pour mettre en évidence la t(9;22). [3]

Cependant l'existence de rares cas de translocations cryptiques et variantes ont favorisé le développement des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et de biologie moléculaire. [28]

La mise en évidence du chromosome Ph1 se fait d'ordinaire dans les cellules de moelle osseuse (2 à 3 ml de moelle prélevée par ponction sternale et recueillie dans une seringue héparinée).

En cas de myélémie importante, elle peut être pratiquée sur le sang, dans un tube hépariné. [18]

Réalisé sur échantillon médullaire, met en évidence dans 95 % des cas la présence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules.

Indispensable au diagnostic, il permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées et donc de préciser la phase de la maladie. [2]

Indispensable au diagnostic de la LMC, le caryotype est généralement effectué sur le produit d'aspiration médullaire. [56]

Dans notre série le caryotype a été réalisé chez tous les patients et a mis en évidence une translocation t(9,22) chez 92,5% des patients, des résultats similaires ont été trouvés dans la série de Jamal Eddine [54] et Kohobo [53].

Tableau 34: la présence du chromosome Philadelphie dans les différentes séries étudiées.

Les series	La présence de chromosome PH1
Jamal Eddine [54]	100%
Kohobo [53]	93%
El Mouhdi [51]	73,6%
Notre série	92,5%

Dans notre série, le chromosome de Philadelphie était retrouvé dans 92,5% des cas, ce qui est compatible avec les données de la littérature. [51, 53, 54]

e. PCR:

Actuellement, devant une suspicion de leucémie myéloïde chronique, le premier examen à réaliser est la recherche du transcrite BCR-ABL.

Les transcrits chimériques BCR-ABL sont détectés par RT-PCR. [27]

La détection de l'équivalent moléculaire de translocation t (9;22) a très certainement une valeur comparable à la présence du chromosome Ph en cytogénétique, en s'exposant peut-être plus au risque de faux positif et à la non-détection d'anomalies chromosomiques surajoutées. [12]

La PCR met en évidence le transcrite du gène de fusion BCR–ABL dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir du sang. [17]

La RT–PCR (Reverse Transcriptase PCR, examen qualitatif)

Elle recherche l'ensemble des transcrits de fusion BCR–ABL et identifie pour un patient donné le transcrite en présence (b2a2, b3a2 selon le point de cassure sur le gène BCR). Elle permet de confirmer le diagnostic en cas de Ph1 'masqué ou en cas d'échec du caryotype. [2] (figure 19)

La RQ–PCR (Real–Time Quantitative PCR, examen quantitatif)

Elle permet la détection du transcrite de fusion BCR–ABL et sa quantification ; cette technique est la référence pour la prise en charge et le suivi de la maladie résiduelle, permettant ainsi d'adapter le traitement du patient. [2]

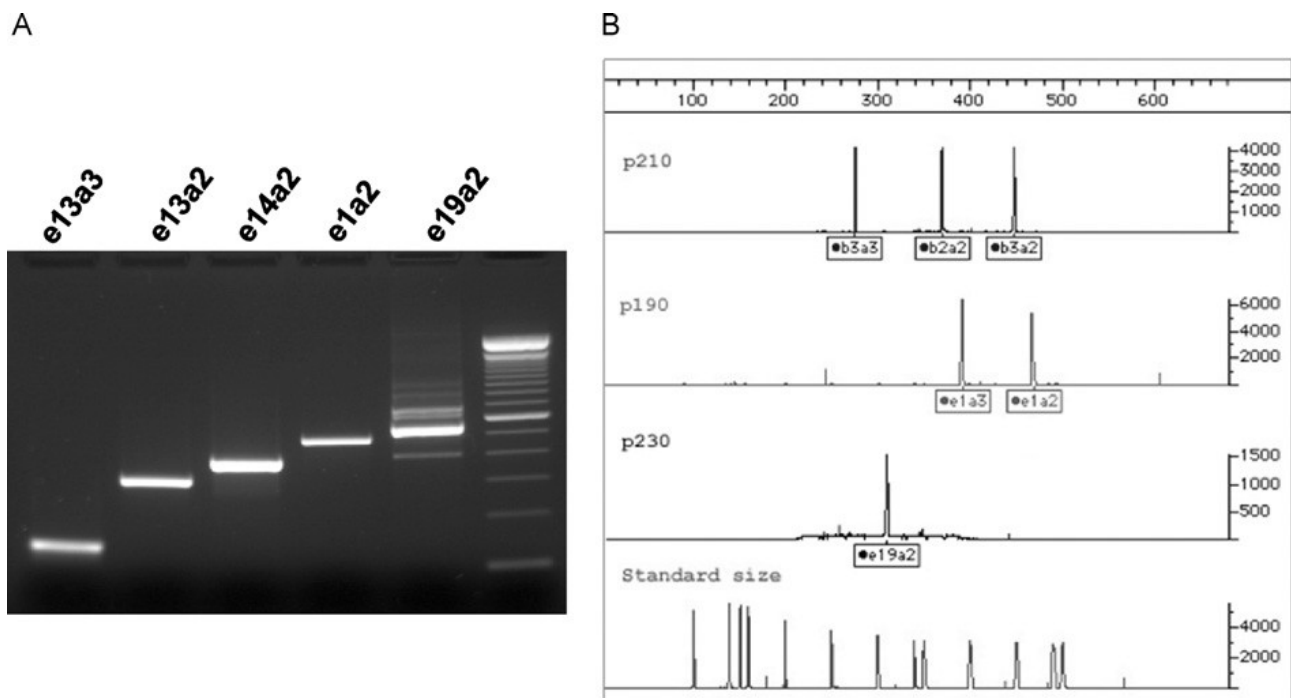


Figure 19: Détection des réarrangements moléculaires BCR–ABL, A : RT–PCR et électrophorèse en gel d'agarose. B: RT–PCR et électrophorèse capillaire. [2]

Le ratio initial de transcrit chimérique par rapport au gène ABL[BCR-ABL/ABL] reflète la masse leucémique totale et sera ainsi mesuré régulièrement. [17]

La RT-PCR est la méthode de choix pour la détection des différents réarrangements BCR-ABL. Grâce à l'utilisation de plusieurs amorces de manière simultanée, elle permet de détecter tous les réarrangements connus et non connus. [56]

L'OMS définit la LMC comme un syndrome myéloprolifératif Ph1+/- mais toujours BCR-ABL+. [57]

Dans notre série la RT-PCR a la recherche de BCR-ABL a été réalisé chez 9 patients soit 22,5% des patients, objectivant ainsi la présence du transcrit BCR-ABL chez ces patients.

Dans la série de EL mouhdi [51], elle n'a été réalisée que chez 2 malades, elle était positive chez ces derniers.

Dans la série de Jamal Eddine [54] elle a été réalisée chez tous les malades avec un résultat positif chez 100% des patients.

f. FISH (L'hybridation in situ en fluorescence)

La technique de FISH (hybridation in situ en fluorescence) permet d'identifier la translocation au moyen de sondes jouxtant les points de cassure. [56]

L'utilisation de sondes fluorescentes dites FISH ou I-FISH (hybridation *in situ*) permet de visualiser directement le gène de fusion BCR-ABL sur les noyaux des globules blancs, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas.

L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements BCR-ABL sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype. [17]

Elle ne permet pas, en revanche, de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. [2]

La quantification du nombre de métaphases Ph positives est un critère majeur de la réponse au traitement. [2](Figure 20)

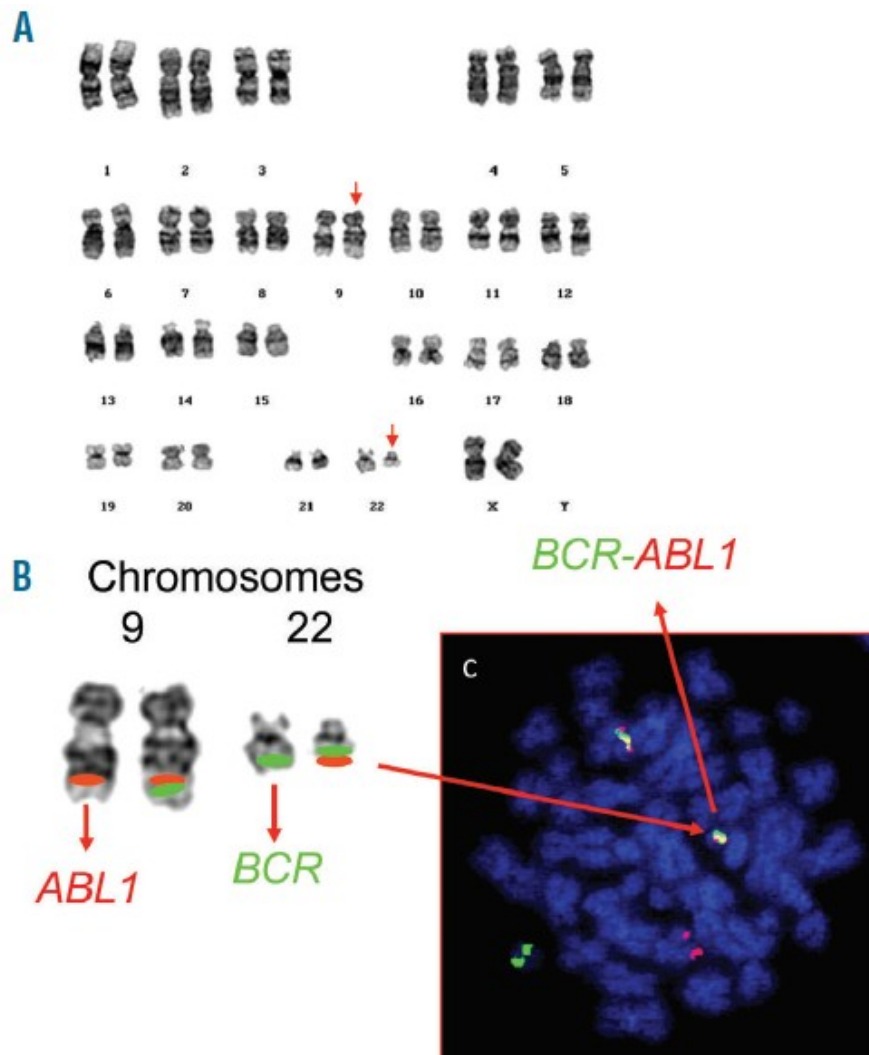


Figure 20 : Détection de la translocation chromosomique t (9; 22) (q34; q11). (A)

Caryotype d'un patient atteint de leucémie myéloïde chronique illustrant la translocation, t (9; 22) (q34; q11) (chromosomes anormaux marqués d'une flèche). (B)

Un caryotype partiel des mêmes chromosomes 9 et 22 avec les sondes FISH appropriées pour BCR et ABL1 est présenté. Les signaux de fusion rouge-vert des BCR-ABL1 et ABL1-BCR sur les chromosomes 22 et 9, respectivement, sont également présentés.

Une métaphase contre-colorée avec DAPI (bleu) indique leur apparition au microscope à fluorescence (C). [23]

La FISH est un examen ciblé qui ne visualise pas tout le génome, elle met en évidence le signal de fusion BCR-ABL sur les noyaux (FISH inter-phasique) et sur les mitoses (FISH métaphasique) en particulier en cas de Ph1 négatif (Ph1 masqué).

Elle révèle les anomalies cryptiques (insertions, micro délétions du bras long du dérivé 9). [58]

Dans notre série, la technique de FISH a été réalisée chez 3 patients à la recherche d'un réarrangement BCR-ABL, le résultat était positif dans 66% des cas.

Dans la série EL mouhdi [51], 12 patients, dont le caryotype a été négatif ont bénéficié d'une FISH. Le gène de fusion BCR-ABL était identifié chez tous ces patients.

3. Calendrier des examens biologiques pour le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique (LMC) :

Tableau 35 : Calendrier des examens biologiques pour le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Quand ?	Quoi ?	Pourquoi ?
Au diagnostic	Numération, formule sanguine (NFS) et médullogramme	Pour établir le diagnostic positif et déterminer la phase de la LMC (chronique, accélérée ou blastique)
	Caryotype et/ou FISH sur moelle	
	PCR et qPCR sur sang périphérique	
Tous les 15 jours jusqu'à RHC	NFS	Pour détecter la RHC et une éventuelle toxicité du traitement
Tous les trois à six mois jusqu'à obtention de la RCyC	Caryotype médullaire	Pour évaluer la réponse cytogénétique
Tous les ans après obtention de la RCyC (en l'absence de RMM)	Caryotype médullaire	Pour détecter une évolution clonale
Tous les trois mois	qPCR sur le sang périphérique	Pour évaluer la réponse moléculaire et détecter une reprise évolutive
En cas de résistance ou de perte de la réponse	Recherche de mutation du gène de fusion BCR-ABL	Pour orienter le traitement

RHC : réponse hématologique complète ; RCyC : réponse cytogénétique complète ; RMM: réponse moléculaire majeure ; FISH : fluorescent in situ hybridisation; qPCR : RT-PCR quantitative[10]

B. La phase de la maladie au moment diagnostique:**Tableau 36 : Critères diagnostic de la LMC selon l’OMS, Diagnostic de phase accélérée/crise blastique si au moins l’un des critères listés est présent.[20]**

La phase	Critères diagnostic selon OMS
La phase chronique	Absence de tous les critères énumérés ci-dessous
La phase accélérée	Un ou plusieurs des caractéristiques suivantes: Blastes du sang périphériques (SP) ou de la moelle osseuse (MO) représentant 10-19 % des blancs. <ul style="list-style-type: none"> • Basophiles SP \geq 20 %. • Thrombopénie persistante ($<$ 100 000/μl), non liée au traitement ou thrombocytose réfractaire persistante liée au traitement ($>$ 1 000 000/μl). • Splénomégalie évolutive et augmentation du nombre de leucocytes, ne répondant pas au traitement. • Anomalies génétiques additionnelles, signes d'évolution clonales. • Prolifération mégacaryocytaire, laminaire ou en amas avec fibrose réticulaire ou du collagène et/ou dysplasie granulocytaire.
Blast phase	Un ou plusieurs des caractéristiques suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • \geq 20 % de blastes dans le SP ou la MO. • Prolifération de blastes extra médullaires. • Grandes foyers ou amas de blastes dans la MO.

Dans la majorité des cas, la maladie était dans sa phase chronique dans toutes les séries y compris la nôtre.

Tableau 37: La phase de présentation clinique au moment diagnostique dans les différentes séries étudiées.

Les séries	Kohobo [53]	Jamal Eddine [54]	El Mouhdi [51]	Notre série
La phase chronique	83,3%	90%	73%	82,5%
La phase accélérée	14,3%	10%	23%	15%
La phase blastique	2,4%	0%	4%	2,5%

III. Evaluation pronostique au moment diagnostique :

A. Score de Sokal

Le score de Sokal a été établi sur une cohorte de patients traités par interféron en 1984. Il a par la suite été validé pour d'autres traitements. [10]

C'est un calcul logarithmique complexe à partir de quatre facteurs pronostiques indépendants (l'âge, la taille de la rate en centimètres, le pourcentage de blastes sanguins et le nombre des plaquettes) permet pour chaque malade d'avoir une valeur appelée indice de Sokal.

$$\text{Indice} = \exp \{0,0116 (\text{age} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700) \times 2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,1)\}$$

Age : âge en années

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$

Blastes : pourcentage de blastes circulants.

Cet indice permet de séparer la population des malades en trois groupes dont la médiane de survie est significativement différente :

- ✓ un groupe à faible risque avec un indice inférieur à 0,8 et une survie médiane de 60 mois,
- ✓ un groupe à risque intermédiaire avec un indice compris entre 0,8 et 1,2 et une survie médiane de 44 mois et enfin,
- ✓ un groupe à haut risque avec un indice supérieur à 1,2 et une médiane de survie de 32 mois. [5]

Le score de Sokal a une valeur prédictive chez les patients atteints de LMC traités par imatinib, où les réponses moléculaires et cytogénétiques sont plus élevées chez les patients à faible risque. [24]

Le score de Sokal a été par la suite légèrement modifié pour les patients de moins de 45ans :

$$\text{Indice} = \exp \{0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] - 0,0173 (\text{hématocrite} - 34,2) - 0,2682 (\text{sexe} - 1,40)\}$$

Rate : taille de la splénomégalie en cm du rebord costal

Blastes : pourcentage de blastes circulants

Plaquettes : taux de plaquettes en $N \cdot 10^9/l$

Hématocrite : hématocrite en %

Sexe : 1 pour le sexe masculin et 2 pour le sexe féminin

Cet indice, bien qu'il ait été défini à partir de résultats cliniques obtenus sous hydroxyurée ou sous busulfan, est toujours utilisé, au diagnostic, comme reflet de la masse tumorale et du potentiel évolutif. [5]

Le score de Sokal est nécessaire, voire indispensable, d'autant plus que son application est aisée puisqu'il tient compte des paramètres très simples et rapidement disponibles (âge, sexe, taille du débord splénique en cm, % de blastes sanguins, taux de plaquettes, taux d'hématocrite).

En effet, ce score peut être établi par tous les hématologistes cliniciens et représente actuellement l'un des facteurs pronostics majeurs. [59]

Dans notre série, le score de Sokal a été calculé chez tous les patients et retrouve un groupe intermédiaire chez 42,5% des patients, un haut risque chez 37,5% et faible risque chez 20%.

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la série d'El Mouhdi. [51]

Nous avons comparé nos résultats avec ceux d'autres séries dans le tableau ci-dessous.

Tableau 38: La comparaison des patients selon score de Sokal des différentes séries rapportées.

La répartition selon le score de Sokal	Faible risque %	Risque Intermédiaire %	Haut risque %
Jamal Eddine [54]	30%	10%	60%
El Mouhdi [51]	17%	49%	34%
Kohobo[53]	28,6%	23,8%	47,6%
Messouadi[52]	19,15%	34,04%	46,81%
Notre série	20%	42,5%	37,5%

B. Score de Hasford

Hasford et al ont montré, en 1998, chez 1 303 patients, que l'indice de Sokal n'était pas suffisamment adapté au traitement par l'interféron (INF)-a. Ils ont ainsi proposé un nouvel indice (Indice de Hasford ou Euroscore) permettant de séparer, à nouveau, les malades en trois groupes statistiquement différents en ce qui concerne la survie globale.[5]

Cet indice est calculé à partir de l'âge, du pourcentage d'éosinophiles et de basophiles, de la numération plaquettaire, de la taille de la rate en centimètres et du pourcentage de blastes.

$$\text{Indice} = [(0,6666 \text{ âge}) + (0,0420 \text{ rate}) + (0,0584 \text{ blastes}) + (0,0413 \text{ éosinophiles}) + (0,2039 \text{ basophiles}) + (1,0956 \text{ plaquettes})] \times 1\,000$$

Age : âge en années

Rate : taille en cm sous le rebord costal

Blastes : pourcentage de blastes circulants

Éosinophiles : pourcentage d'éosinophiles circulants

Basophiles : 0 si basophilie < 3 % et 1 dans les autres cas

Plaquettes : 0 si taux de plaquettes $< 1\ 500\ 10^9/l$ et 1 dans les autres cas. [5]

Le risque est faible lorsque le résultat est < 780 , risque intermédiaire entre 780 et 1480 et risque élevé > 1480 . Le taux de survie à 5 ans correspondant à chaque groupe de risque est respectivement de 76%, 55% et 25%. [24]

C. Score Eutos

Dans un souci de simplification, le score EUTOS a été publié en 2011 : il dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique.

La somme de ces deux paramètres affectés de coefficients définit la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète (RCyC) à 18 mois de traitement. [10]

Ce score a été développé et testé sur un groupe de patients sélectionnés dans un registre de 2060 patients inscrits dans des études de traitement de première ligne avec des régimes à base d'imatinib.

$$\text{Le score} = \text{la Rate} \times 4 + \text{Basophilie} \times 7$$

La rate était mesurée en centimètres au-dessous du bord costal et des basophiles en pourcentage au départ.

Un score EUTOS > 87 indique un risque élevé et ≤ 87 un risque faible.

Le score peut être utilisé pour identifier les patients atteints de LMC présentant des probabilités significativement plus faibles de répondre au traitement et à la survie, alertant ainsi les médecins des patients nécessitant une observation plus attentive et une intervention précoce. [25]

D. Score de Gratwohl

C'est un score de risque de l'allogreffe qui permet d'évaluer à partir de critères simples et reproductibles le bénéfice attendu d'une telle procédure thérapeutique. Ce score est basé sur l'analyse rétrospective d'un grand nombre d'observations. [5]

Ce score de risque est calculé en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'il existe un donneur identifié et une indication d'allogreffe conventionnelle. Il tient compte du donneur de cellules souches, du stade évolutif de la LMC, de l'âge du patient, du sexe du donneur et du receveur et de l'intervalle entre le diagnostic et la greffe.

Tableau 39: Score de Gratwohl(0 à 7)

Score	0	1	2
Stade	1ere phase chronique	Phase accélérée	Transformation aigue
Age	<20	20 à 40	>40
Sexe D/R	Autre	F/H	-
Donneur	Géno-identique	Non apparenté	-
Diagnostic-Greffe	<1 an	>1 an	-

Ce score permet de prédire un taux de survie à long terme sans rechute variant de 25 % à 75 %, et donc de poser au mieux les indications d'une greffe d'emblée (tableau suivant).

Tableau 40 : Résultats selon le score de Gratwohl.

Score	N	LFS	survie	TRM	Rechute
0-1	634	60%	72%	20%	23%
2	881	47%	62%	31%	32%
3	867	37%	48%	46%	31%
4	485	35%	40%	51%	28%
5-7	275	18%	20%	72%	35%

N = nombre de patients.

LFS = survie sans maladie.

TRM = mortalité due à la greffe.[26]

IV. Traitement de la leucémie myéloïde chronique

A. Les objectifs du traitement

Jusqu'à l'introduction des ITK, les objectifs du traitement de la LMC étaient la prolongation de la survie et, la guérison uniquement pour les patients éligibles à la greffe des cellules souches hématopoïétique

De nos jours, les objectifs sont plus complexes et plus ambitieux.

S'ils sont listés dans un ordre logique, le premier est la prévention de la progression vers la phase accélérée (PA) et la phase blastique (PB), afin de réduire à zéro le risque de décès par leucémie aigüe.

Le deuxième est d'atteindre une durée de survie comparable à la population générale et une qualité de vie aussi proche que possible de celle des individus non leucémiques.

Le troisième objectif est de limiter autant que possible les effets secondaires liés du traitement.[33]

B. Besoin d'un traitement initial à base de hydrea :

Dans notre série, 22 patients ont bénéficié d'un traitement cyto-réducteur initial à base d'Hydrea soit 55% de l'ensemble des patients en vue d'une réduction rapide de la masse tumorale.

Ce taux était le plus bas par rapport aux autres séries (Messouadi, Jamal Eddine, Agharbi). [52, 54, 55]

Tableau 41 : Besoin d'un traitement initial à base de hydrea dans les différentes séries étudiées.

les series	Traitement initial Hydréa
Jamal Eddine [54]	80%
Messaoudi [52]	72,88%
Agharbi [55]	80 %
Notre série	55%

C. Traitement de première ligne :

1. Traitement standard, phase chronique, première ligne

Si une LMC en phase chronique est diagnostiquée chez un patient, un traitement par ITK doit être initié. [10]

Trois ITK sont actuellement homologués pour le traitement de première intention de la phase chronique de la LMC, à savoir l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib .

Les doses recommandées sont respectivement 400 mg une fois par jour, 300 mg deux fois par jour et 100 mg une fois par jour.

Une dose plus élevée d'imatinib (300 à 400 mg deux fois par jour), une association d'imatinib 400 mg une fois par jour avec la rIFN α et une dose plus élevée de nilotinib (400 mg deux fois par jour) se sont également révélées très efficaces considéré comme un traitement standard. [33]

De l'hydroxyurée peut être utilisée à visée de cytoréduction en l'attente du diagnostic formel si la leucocytose dépasse 80 G/L, mais ce traitement pourra être arrêté avant normalisation du bilan, dès l'indication de l'ITK posée.

Le choix de l'ITK est sujet à discussion. Les études ont montré que le dasatinib et le nilotinib, mais aussi de manière moins univoque les doses élevées d'imatinib ou

l'association à l'interféron, apportaient de meilleurs taux de réponse cytologique, cytogénétique et moléculaire que l'imatinib à la dose de 400 mg/j.

Cependant, l'idée de préserver un traitement de seconde ligne en cas d'échec du premier, c'est-à-dire de recourir d'abord à l'imatinib à la dose classique pour se garder la possibilité d'un traitement par inhibiteur de deuxième génération en cas d'absence de réponse, trouve des défenseurs tant pour des questions d'économie que d'optimisation du traitement. [10]

Le choix du traitement standard dépend de la disponibilité et du coût des médicaments, de l'expérience professionnelle du prescripteur et de l'état de santé du patient et des comorbidités.

Des antécédents, ou un risque élevé de maladie artérielle, de diabète et de maladie du pancréas, peuvent rendre la prescription du nilotinib problématique.

Des antécédents ou une condition de risque élevé d'hémorragie, de maladies respiratoires, de maladies auto-immunes et de complications d'infections peuvent rendre la prescription du Dasatinib problématique.

Un antécédent, ou une condition à risque élevé de maladies cardiaques, doit constituer un avertissement pour les trois ITK, et les demandes d'initiation du traitement à une dose inférieure à celle recommandée. [33]

2. Traitement de la phase accélérée et la phase blastique

Tableau 42: Recommandations de stratégie de traitement pour la LMC en Phase accélérée ou en Phase blastique. [31]

Les patients nouvellement diagnostiqués en phase accélérée ou blastique, naïfs d'ITK.	Imatinib 400 mg deux fois par jour ou dasatinib 70 mg deux fois par jour ou 140 mg une fois par jour Recherche de donneurs de cellules souches.
	Ensuite, allo greffe est recommandée pour tous les patients en phase accélérée et blastique qui n'obtiennent pas une réponse optimale.
	Une chimiothérapie peut être nécessaire avant l'allogreffe pour contrôler la maladie.
Phase accélérée ou blastique comme progression de la phase chronique chez les patients prétraités par ITK.	toute personne des ITK qui n'a pas été utilisée avant la progression (ponatinib en cas de mutation T315I), puis allogreffe chez tous les patients.
	La chimiothérapie est fréquemment requise pour rendre les patients éligibles à l'allogreffe.

Le traitement d'une LMC diagnostiquée en phase accélérée reposera sur les mêmes molécules au même dosage mais l'orientation du patient vers une greffe de cellules souches hématopoïétiques devra être envisagée dès la prise en charge si possible.

Le traitement de la phase blastique inclut également le recours aux ITK mais à une posologie élevée (imatinib 600 à 800 mg/j, dasatinib 140 mg/j en deux prises ou

nilotinib 800 mg/j en deux prises) et de façon aussi systématique que possible l'allogreffe dès l'obtention d'une rémission hématologique ou le simple retour en phase chronique.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques conserve donc une place dans l'arsenal thérapeutique de la LMC. Elle est même le traitement indiqué en priorité dans les LMC de l'enfant. [10]

Dans notre série tous les patients ont reçu 400 mg d'imatinib par jour en première intention à l'exception de 03 patients qui ont reçu une dose initiale d'Imatinib de 600mg.

Dans la série de Kohobo 38 patients (soit 90,5%) sont mis sous Imatinib à la dose de 400 mg/J, et 4 patients (9,5%) à la dose de 600 mg/J.[53]

Dans la série de Jamal Eddine 09 patients ont été mis sous Imatinib à la dose de 400mg/j en 2 prises en première ligne. [54]

3. Comparaison des taux de réponse au traitement de première ligne dans les différentes séries:

Des recommandations européennes sont régulièrement publiées par l'ELN afin de définir les réponses optimales au traitement par ITK en première et deuxième ligne en se basant sur les données cytologiques, cytogénétiques et moléculaires. [29]

Tableau 43 : Définition des critères de réponses aux ITK utilisés en première ligne de traitement. ELN 2013 [31]

Évaluation de la réponse	Optimale	Vigilance	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	NA	Score à haut risque ou aberration chromosomique dans les cellules Ph +	NA
3 mois	BCR-ABL \leq 10 % et/ou Ph + \leq 35 %	BCR-ABL $>$ 10 % et/ou Ph + 36-95 %	Absence de RCH et/ou Ph + $>$ 95 %
6 mois	BCR-ABL \leq 1 % et/ou Ph + \leq 0	BCR-ABL 1-10 % et/ou Ph + 1-35 %	BCR-ABL $>$ 10 % et/ou Ph + $>$ 35 %
12 mois	BCR-ABL \leq 0,1 %	BCR-ABL 0,1-1 %	BCR-ABL $>$ 1 % et/ou Ph + $>$ 0
Au-delà de 12 mois et à tout moment	BCR-ABL \leq 0,1 %	Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules Ph- (-7 ou 7q-)	Perte de RCH, perte de RCyC, perte confirmée de RMM découverte d'une mutation

- ✓ RCH (réponse complète hématologique) : leucocytes < 10 g/L ; plaquettes < 450 g/l, absence de blastes et myélocytes, rate non palpable.
- ✓ RCyC (réponse cytogénétique complète) : absence de cellules Ph +.
- ✓ RMM (réponse moléculaire majeure) : ratio BCR-ABL1/ABL1 (ou autres gène témoin) $\leq 0,1$ %.

3.1. Evaluation de la réponse hématologique

Réponse à trois mois:

Dans notre série la réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois est obtenue chez 37 patients (soit 92,5%).

Dans la série de Messaoudi [52] 77,78% des patients (69 patients) ont présenté une RHC à 3 mois.

Dans la série de Kohobo [53] 100% des patients (42 patients) avaient une réponse hématologique complète après 03 mois de début de l'Imatinib.

D'après l'étude IRIS [60] à l'issue de 3 mois de traitement par Glivec, la RHC était à 95,3%.

Réponse à 06 mois

Dans notre série 35 de nos patients étaient en rémission hématologique complète à 06 mois soit 87,5%.

Dans la série de Messaoudi [52]: 88,89 % (soit 40 patients) avaient une RHC à 6 mois.

Dans la série de Kohobo [53] : 97,61 % (soit 41 patients) des patients avaient une RHC à 6 mois.

3.2. Evaluation de la réponse cytogénétique:

Réponse à 6 mois

Tableau 44: comparaison de la réponse cytogénétique à 06 mois du traitement de première ligne.

Séries	réponse cytogénétique complète (RCyC)	réponse cytogénétique partielle (RCyP)	réponse cytogénétique mineure (RCym)	pas de réponse cytogénétique
Kohobo [53]	26,2%	35,7%	9,5%	28,6%
Notre série	10%	15%	0%	75%

L'évaluation de nos patients à 06 mois a objectivé une RCyC dans 10% des cas, une RCyP dans 15% des cas, alors que 75% des patients n'avaient pas de réponse cytogénétique

Ces résultats ne concordent pas avec ceux de la série de Kohobo. [53]

Réponse à 12 mois

Tableau 45 : comparaison de la réponse cytogénétique à 12 mois du traitement de première ligne.

Series	réponse cytogénétique complète (RCyC)	Réponse cytogénétique partielle (RCyP)	réponse cytogénétique mineure (RCym)	pas de réponse cytogénétique
Kohobo[53]	57,1%	7,14%	---	10%
Notre série	55,6%	11,1%	5,5%	27,8%

L'évaluation de la réponse cytogénétique à 12 mois a été faite chez 18 patients de notre série et elle a objectivé une RCyC dans 55,6% des cas, une RCyP dans 11,1%

des cas, alors que 27,8% des patients n'avaient pas de réponse cytogénétique.

Ces résultats concordent avec ceux de la série de Kohobo. [53]

3.3. Evaluation de la réponse moléculaire:

🚩 La réponse à 36 mois :

Dans notre série le contrôle de la réponse moléculaire à 36mois a été réalisé Chez 14 patients, dont 9 cas (soit 64,28 % des cas) étaient en rémission moléculaire majeure (RMM).

Dans la série de Kohobo [53] 15 patients (35,71% des cas) étaient en RMM et 8 patients (19% des cas) étaient en rémission moléculaire complète (RMC).

Dans la série de Messaoudi [52] La biologie moléculaire a été faite chez 17 cas, parmi eux 52,94% ont présenté une RMM après 24mois de traitement.

D. Echec à l'Imatinib :

Les échecs de l'imatinib peuvent être liés soit à une résistance au traitement, soit à une intolérance.

✓ La résistance à l'imatinib.

Si l'imatinib montre une excellente efficacité, des résistances apparaissent chez une minorité de patients (environ 20 %). Cette notion de résistance à l'imatinib a été clairement définie au niveau hématologique, cytogénétique et moléculaire.[4]

La résistance à l'imatinib peut être primaire ou secondaire :

- La résistance primaire est définie par l'absence de réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois, de réponse cytogénétique partielle (RCyP) à 6 mois, de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 1 an, et de réponse moléculaire majeure (RMM) à 18 mois.
- La résistance secondaire correspond à la perte d'une réponse hématologique ou cytogénétique, ou la reascension du taux de BCR-ABL. [40]

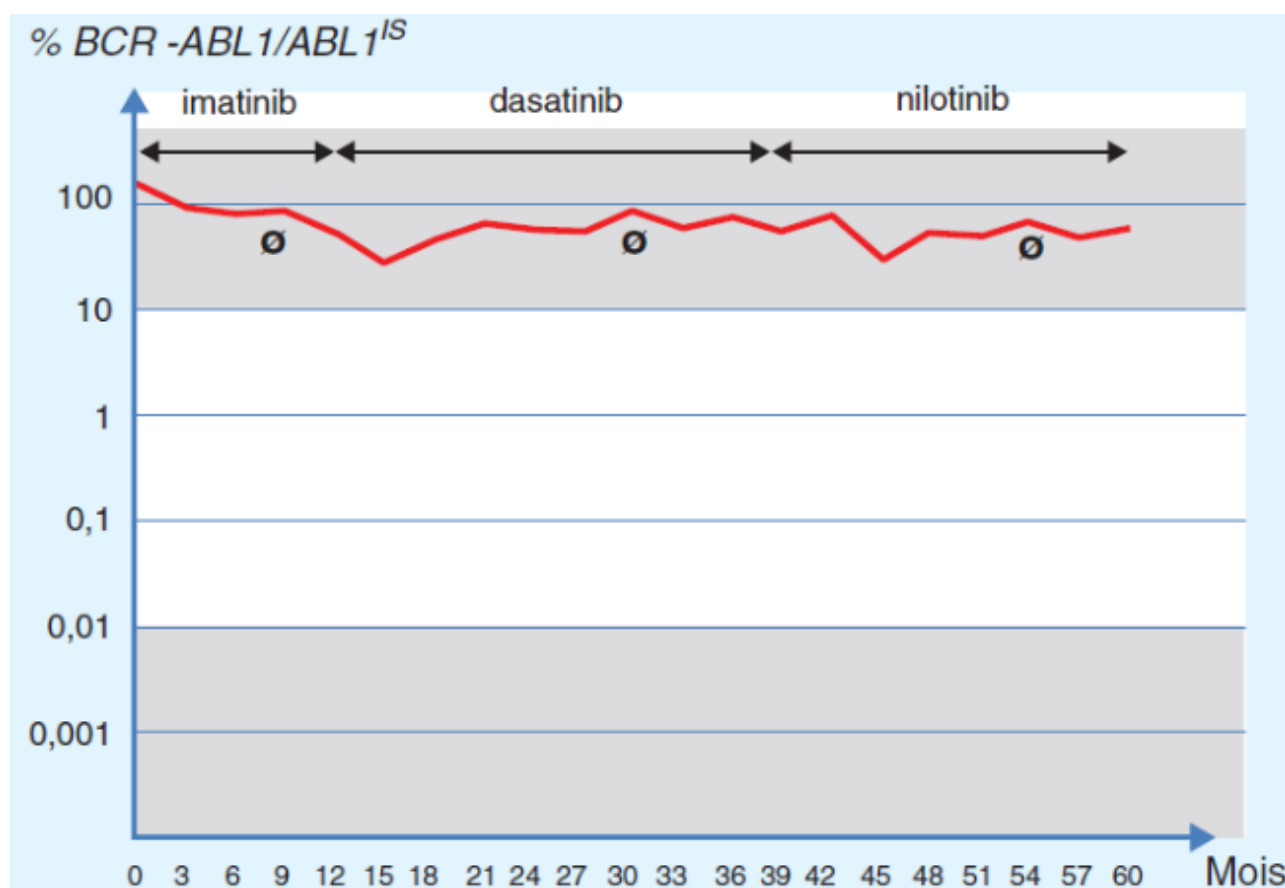


Figure 21: Courbes de suivi des pourcentages BCR-ABL/ABL au cours du traitement montrent une résistance primaire à différents ITK utilisés, sans détection de mutation du domaine kinase (Ø). [29]

Mécanismes de Résistance à l'imatinib :

✓ Diminution de l'accessibilité intracellulaire :

Fixation à la glycoprotéine acide alpha-1 plasmatique

✓ Diminution de la concentration intracellulaire en imatinib :

- Entrée défavorisée (baisse de l'activité des pompes d'influx h OCT1).
- Sortie favorisée (augmentation de l'activité des pompes d'efflux ABCG2, ABCB1).

✓ Sélection d'un sous-clone mutant :

Mutations du domaine kinase de BCR-ABL. (figure 22)

✓ Réactivation de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL :

Amplification du gène BCR-ABL.

- ✓ Emergence de voies oncogéniques indépendantes de BCR-ABL.
- ✓ Résistance intrinsèque des cellules souches leucémiques quiescentes. [4]

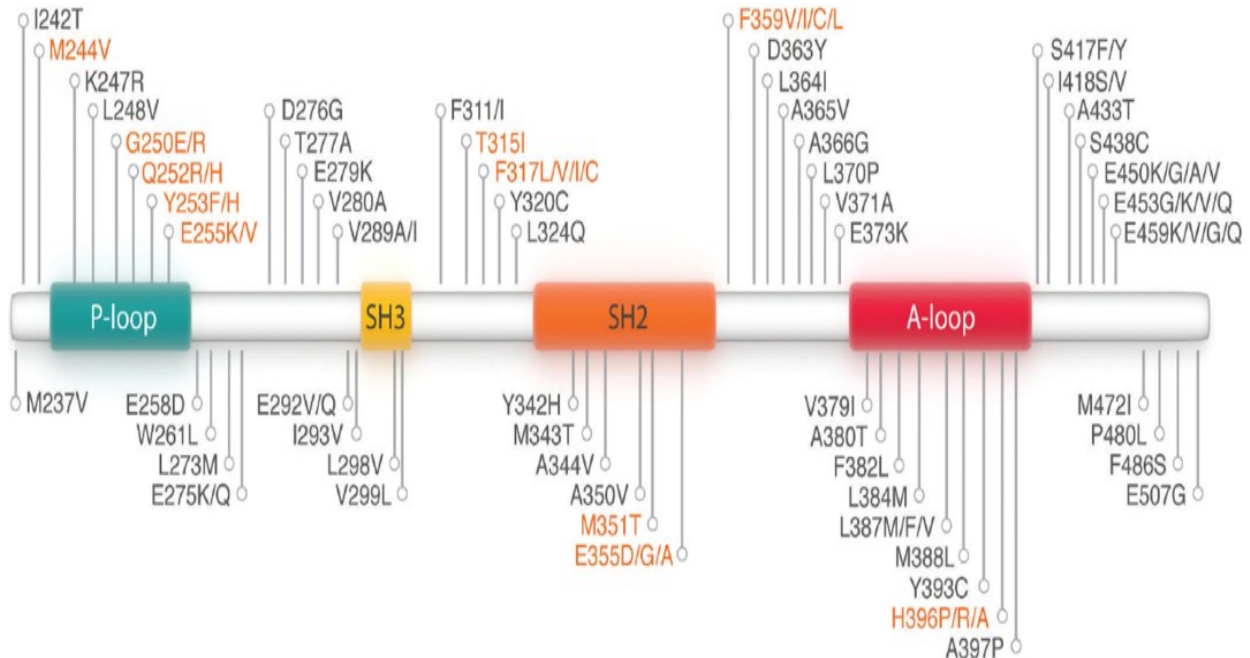


Figure 22 : Mutations dans le domaine kinase de ABL identifiées dans les cellules de leucémie myéloïde chronique résistante aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Les 10 mutations les plus fréquentes, représentant environ 70% des patients atteints de LMC résistants aux ITK, sont mentionnées en rouge. [23]

Devant une résistance, Plusieurs choix sont possibles :

- augmentation de posologie de l'imatinib, remplacement par un ITK2, allogreffe de moelle, association thérapeutique.
- le choix du traitement devra tenir compte du type de la résistance, du dosage de l'imatinib, des résultats de la recherche de mutation, de la réponse initiale à l'imatinib, du terrain et des risques d'effets secondaires cliniques et biologiques des ITK2. [40]

Réajustement de traitement en cas de mutation de BCR-ABL:

Tableau 46: Sensibilité aux ITK des dix mutations plus fréquentes de BCR-ABL survenant dans la LMC phase chronique.

Mutation BCR-ABI1	Imatinib	nilotinib	dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
M244V	R	S	S	R	S
G250E	R	PR	S	R	S
Y253K	R	R	S	NA	S
E225K	R	R	S	R	PR
T315I	R	R	R	R	S
F317L	R	S	R	R	S
M357T	R	S	S	S	S
F359V	R	S	S	S	S
L384M	R	S	S	S	NA
H396R	R	S	S	S	NA

R = résistant, PR = partiellement résistant, S = sensible, NA = données non disponibles. [33]

✓ Intolérance à l'imatinib :

L'imatinib est très rarement responsable d'une toxicité sévère justifiant l'arrêt du traitement et la prescription d'un ITK2.

Les cytopénies sont transitoires, survenant au cours des premières semaines de traitement.

La persistance d'une anémie peut nécessiter la prescription d'érythropoïétine.

La chronicité de certains effets secondaires (crampes musculaires, diarrhées, lésions cutanées, rétention hydrique) peut devenir invalidante et nécessiter l'arrêt du traitement si les traitements symptomatiques sont inefficaces et son remplacement par

un ITK2. Les toxicités croisées entre imatinib et ITK2 sont rares.[40]

Dans notre série le taux d'échec à l'Imatinib est de 22,5% (09 patients), le recours aux inhibiteurs de 2eme génération après échec de l'imatinib était dû à une intolérance chez 02 patients et à une résistance chez 07 patients.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans la série de Messouadi[52] où le taux d'échec était de 26%.

E. Traitement de deuxième ligne:

1. Traitement standard, phase chronique, deuxième ligne :

En cas d'intolérance, il est recommandé de passer à l'un des autres ITK approuvés pour la première ligne.

Le choix dépendra des effets secondaires du premier ITK et de l'état de santé du patient.

Tableau 47: Définition des critères de réponses aux ITK en deuxième ligne, après échec de l'Imatinib. ELN 2013 [31]

Évaluation de la réponse	Optimale	Vigilance	Échec thérapeutique
Mise en route du traitement	NA	Pas de RCH ou perte de RCH sous imatinib ou pas de RCy à un ITK en 1re ligne ou risque Élevé	NA
3 mois	BCR-ABL1 \leq 10 % et/ou Ph + < 65 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph + 65-95 %	Absence de RCH et/ou Ph + > 95 % ou nouvelles mutations
6mois	BCR-ABL1 \leq 10 % et/ou Ph + < 35 %	Ph + 35-65 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph + > 65 % et/ou nouvelles mutations
12 mois	BCR-ABL1 < 1 % et/ou Ph + 0	BCR-ABL1 1-10 % et/ou Ph + 1-35 %	BCR-ABL1 > 10 % et/ou Ph + > 35 % et/ou nouvelles mutations
Au-delà de 12 mois et à tout moment	BCR-ABL1 \leq 0,1 %	ACC dans les cellules Ph- (- ou 7q-) Ou BCR-ABL1 > 0,1 %	Perte de RCH, perte de RCyC ou RCyP, perte confirmée de RMM nouvelle mutation

ACC : anomalies chromosomiques clonales.

ELN : European LeukemiaNet

En cas d'échec primaire ou secondaire, si le médicament de première intention était l'imatinib, le choix se fera entre nilotinib et dasatinib; si le médicament de première intention était le nilotinib ou le dasatinib, l'autre ITK de deuxième génération non encore utilisé, associé au bosutinib et au ponatinib devrait être envisagé.

Le changement doit être précédé d'une analyse mutationnelle, car l'identification d'une mutation BCR-ABL aide à choisir le nouveau traitement.

Si la mutation est T315I, le choix sera toujours le ponatinib, même si la première ligne était l'imatinib.

En cas d'échec ou d'intolérance à deux TKI, le choix sera celui de l'un des TKI restants. Dans une telle situation, le ponatinib est une option importante. [33]

2. Comparaison des taux de réponse au traitement de deuxième ligne dans les différentes séries

Dans notre série le recours au Traitement de deuxième ligne était nécessaire chez 09 patients soit 22,5% de l'ensemble des malades.

Ce recours aux inhibiteurs de 2ème génération après échec de l'imatinib était dû à une intolérance chez 02 patients et à une résistance chez 07 patients (la mutation du domaine BCR-ABL est documentée chez 02 patients en: F359C sensible au Dasatinib, M244V sensible au Nilotinib).

Dans la série de Kohobo [53] 11 patients (soit 26,19%) ont été mis sous traitement de deuxième ligne (ITK 2ème génération), les raisons étaient comme suit:

- Une intolérance au traitement par l'Imatinib a nécessité le recours aux ITK 2ème génération (Nilotinib).
- Toxicité hématologique grade IV à l'Imatinib a poussé le recours aux ITK 2ème génération.

03 mutations documentées :

- ✓ F539C sensible au Dasatinib.
- ✓ F317L sensible au Nilotinib.
- ✓ M244V sensible au Nilotinib et Dasatinib.

➤ Le dasatinib :

Le Dasatinib est un puissant inhibiteur de domaine kinases ABL1 et SRC, Il s'est avéré efficace dans le traitement des patients présentant une intolérance ou une résistance à l'imatinib et inhibe toutes les mutations testées résistantes à l'imatinib, à l'exception de T315I. [61]

L'étude Dasatinib versus Imatinib chez des patients atteints de LMC n'ayant jamais reçu de traitement (DASISION) était un essai de phase III ouvert et multinational, randomisé, comparant l'innocuité et l'efficacité de Dasatinib 100 mg par voie orale une fois par jour à l'imatinib 400 mg par voie orale une fois par jour dans le traitement de la LMC phase chronique Les taux de réponses moléculaires majeurs à 36 mois étaient de 69%. [64]

Dans notre série le taux de réponses moléculaires majeurs à 36 mois sous ITK 2 générations étaient de 12,5%.

➤ Le nilotinib:

Nilotinib est un puissant inhibiteur oral de la tyrosine kinase, avec une sélectivité et une affinité supérieures pour BCR - ABL1 par rapport à l'imatinib. Il s'est avéré efficace dans le traitement des patients atteints de LMC en phase chronique résistante ou intolérante à l'imatinib, à l'exception de T315I. [62]

Dans l'étude d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du nilotinib (300 mg de nilotinib deux fois par jour) dans les essais cliniques chez les patients nouvellement diagnostiqués (ENESTnd) l'incidence cumulée des réponses cytogénétiques complètes à 24 mois était de 87%. [63]

Dans notre série on n'a pas obtenu de réponse cytogénétique complètes à 24mois chez les 08 patients sous ITK 2eme génération, cependant à 36mois de traitement 25% des cas étaient en réponse cytogénétique mineurs et 12,5% étaient en réponse cytogénétique partielle.

F. Effets secondaires des ITK

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL ont révolutionné le devenir des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Cette hémopathie maligne autrefois fatale est désormais considérée comme de pronostic favorable au moyen d'un traitement à vie.

Si l'objectif thérapeutique premier réside en l'obtention et le maintien d'une réponse optimale pour offrir aux patients une espérance de vie comparable à celle de la population générale, la gestion des effets indésirables des traitements représente une part essentielle de la prise en charge. La plupart des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinase sont sans gravité mais certains peuvent mettre en danger le pronostic fonctionnel ou vital des patients. [36]

Les ITK présentent des schémas d'effets secondaires différents, et cela devrait être pris en compte lors du choix parmi ces médicaments. Les effets secondaires peuvent être divisés en 3 catégories générales. Le premier comprend les effets secondaires majeurs de grade 3 et 4, qui surviennent généralement pendant la première phase du traitement, sont gérables, mais nécessitent un arrêt temporaire du traitement et une réduction de la dose, et peuvent entraîner l'arrêt du traitement chez environ 10% des patients.

La deuxième catégorie comprend les effets secondaires mineurs de grade 1 et 2 qui commencent tôt pendant le traitement et peuvent persister à jamais et devenir chroniques. Ils sont également gérables et tolérables, en principe, mais nuisent à la

qualité de vie et entraînent une diminution de la conformité, qui est une cause majeure d'échec.

Un bon nombre de ces effets secondaires sont communs à tous les ITK, avec certaines différences de fréquence et de gravité, de sorte que plusieurs patients peuvent bénéficier de la modification de l'ITK. La troisième catégorie comprend les complications tardives, dites «non ciblées», qui peuvent affecter le système cardiovasculaire, le cœur et les vaisseaux sanguins, le système respiratoire, le foie, le pancréas, les défenses immunitaires etc. [31]

Par rapport à la majorité des médicaments antinéoplasiques, les ITK sont bien tolérés lorsqu'une surveillance appropriée et des soins de soutien sont utilisés. Chaque ITK présente un profil de toxicité distinct qui doit être pris en compte lors de la prise de décision concernant le traitement de première ligne

Imatinib : Oedème périphérique, myalgies, nausées

Nilotinib : Allongement de l'intervalle QT, pancréatite, hyperglycémie, hépatotoxicité, événements vasculaires

Dasatinib : Épanchement pleural, hématologique, hypertension pulmonaire, hémorragie

Bosutinib : Diarrhée, hématologie, hépatotoxicité

Ponatinib : Hypertension, thrombose artérielle et veineuse, insuffisance cardiaque, pancréatite, hépatotoxicité ... [41]

La toxicité à l'Imatinib dans notre série a été observée chez 08 patients soit 20% des cas ce qui rejoint les résultats des séries de Jamal eddine et Guerraoui [54,66] qui ont rapporté respectivement des taux de 33,3% et 23,8%.

G. Envisager un arrêt de traitement :

Un premier essai d'arrêt de l'imatinib chez des patients avec un transcrite *BCR-ABL1* indétectable depuis plus de 2 ans avait montré sa faisabilité.

Le protocole STIM (Stop imatinib) a ensuite été initié par l'intergroupe français de la LMC (Fi-LMC) avec comme promoteur le groupe de Bordeaux.

Il comprenait les critères suivants : traitement par imatinib pendant au moins 3 ans, obtention d'une réponse moléculaire profonde (RQ-PCR négative) et stable pendant au moins 2 ans.

Après arrêt, le ratio *BCR-ABL1/ABL1* était vérifié tous les mois pendant la première année.

La rechute moléculaire était définie comme une repositivation du rapport *BCR-ABL1/ABL1*, vérifiée sur un deuxième prélèvement.

Le traitement par imatinib était alors repris.

Cette étude avait porté sur 100 patients, dont la moitié avait été préalablement traitée par interféron alpha.

Une rechute moléculaire a été observée chez 60 % des patients, le plus souvent dans les 7 premiers mois. Il est à noter que les patients en rechute moléculaire sont restés sensibles à l'imatinib ou à un autre ITK (nilotinib, dasatinib).

Chez les patients demeurant en rémission moléculaire profonde (40 %), celle-ci semble se prolonger sans rechute au-delà de 5 ans.

D'autres essais thérapeutiques d'arrêt des ITK sont en cours comme l'essai français STIM2 ou l'essai européen EUROSKI (European stop kinase inhibitor).

Ils comportent quelques différences dans le protocole expérimental (notamment dans les critères de reprise de traitement), mais les résultats préliminaires vont dans le même sens que l'essai STIM. [29]

H. L'évolution

1. La survie sans progression:

Dans notre série la survie sans progression était de 90% à 5 ans.

Cela concorde avec les résultats de l'étude de Kohobo[53] et l'étude d'IRIS [60] où la survie sans progression à 5 ans était de 81% et 92% respectivement.

2. La transformation en leucémie aigüe:

Dans notre série 04 patients ont présenté une acutisation soit 10% de l'ensemble des cas étudiés.

Dans la série Messaoudi [52] 06 patients ont présenté une acutisation (soit 8,7%) dont 3 sont décédés et 3 sont switchés avec ITK de deuxième génération.

3. La survie globale :

Dans notre série la survie à 05 ans était de 95%, 02 cas de décès ont été rapportés causé par un choc septique et une transformation en leucémie aigüe avec un délai diagnostic-décès de 09mois et 3ans et demi respectivement.

Les résultats de l'étude IRIS sur sept ans ont montré un taux de survie globale de 93% pour les patients randomisés pour l'imatinib, dépassant les taux de survie rapportés pour tous les traitements antérieurs contre la LMC. [60]

Dans la série de Kohobo [53] 12 décès ont été rapportés avec une survie globale de 80,7% à 5 ans.

Dans la série de Messaoudi [52] 04 décès ont été rapportés avec une survie globale de 88,4% à 5 ans.

Tableau 48: Taux de mortalité dans les différentes séries rapportées.

Nombre des patients au début de l'étude	Nombre de décès	Taux de décès (%)
Kohobo [53]	12	28,57%
Messouadi [52]	4	5,8%
Jamal Eddine [54]	0	0%
Notre série	2	5%

CONCLUSION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne clonale prédominante de la lignée granuleuse, caractérisée par l'existence du chromosome Philadelphie.

Le diagnostic est le plus souvent évoqué fortuitement devant un hémogramme montrant une hyperleucocytose avec polynucléose non expliquée par un état infectieux.

L'imatinib a révolutionné le traitement de la LMC en le transformant d'une maladie toujours mortelle à une maladie chronique mais gérable.

Le but de notre étude était d'analyser le profil épidémiologique des patients, étudier la réponse thérapeutique aux différents inhibiteurs de la tyrosine kinase, et reconnaître les facteurs associés à une bonne réponse au traitement.

Selon les résultats de notre étude, l'Imatinib a prouvé son efficacité chez la majorité de nos patients avec un recours au traitement de 2eme ligne chez seulement 09 patients.

Le Nilotinib et le Dasatinib sont révélés efficaces chez les patients en échec de l'imatinib.

Malgré l'efficacité de ce traitement, son coût élevé et la nécessité d'un suivi rapproché reste toujours un défi dans la prise en charge de la LMC.

RESUMES

RESUME

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie myéloproliférative avec une incidence de 1 à 2 cas pour 100 000 adultes. Elle représente environ 15% des cas de leucémie nouvellement diagnostiqués chez l'adulte.

Notre travail consiste à une étude rétrospective menée au sein de service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 12 ans allant du Janvier 2002 à Décembre 2014, à propos de 40 cas suivis pour une LMC.

L'objectif de notre étude était d'analyser le profil épidémiologique des patients, étudier la réponse thérapeutique aux différents inhibiteurs de la tyrosine kinase, et reconnaître les facteurs associés à une bonne réponse au traitement.

L'âge moyen au diagnostic était de 43,1 ans avec un sexe-ratio de 1.

Le motif de consultation le plus fréquent était la splénomégalie (90% des cas).

La majorité des patients (soit 82,5%) ont été diagnostiqués en phase chronique, 06 patients (soit 15%) étaient en phase accélérée et un seul patient était en phase blastique (soit 2,5%).

Tous les patients ont bénéficié d'un hémogramme et d'un caryotype.

La recherche du transcrit BCR-ABL par biologie moléculaire a été réalisée chez 09 cas pour confirmer le diagnostic de LMC.

L'hémogramme a objectivé une hyperleucocytose dans 100% des cas, la leucocytose moyenne était de 164 260 éléments/mm³, une anémie dans 37,5% des cas et une thrombocytose dans 35% des cas avec une moyenne de 391 385 éléments/mm³.

Au caryotype, 92,5% des patients avaient la translocation t (9 ; 22).

La biologie moléculaire effectuée chez 09 patients a détecté le transcrit BCR-ABL dans 100% des cas.

Sur le plan pronostic, 42,5% de nos patients avaient un risque intermédiaire, 37,5% un risque élevé et 20% des cas un risque faible selon le Score de Sokal.

Sur le plan thérapeutique 55% de nos patients ont reçu un traitement cytoréducteur initial à base d'hydroxyurée.

Tous les patients ont reçu 400mg d'Imatinib par jour en première intention à l'exception de 03 patients qui ont reçu une dose initiale de 600mg par jour, dont 9 (soit 22,5%) ont nécessité le recours au traitement de deuxième ligne par Nilotinib et Dasatinib.

Parmi les 9 patients, 2 ont été mis sous Dasatinib au lieu de Nilotinib comme traitement de troisième ligne pour résistance établie.

La survie globale sans progression était de 90% à cinq ans.

Deux cas de décès ont été rapportés, le premier causé par un choc septique et le deuxième dû à une transformation blastique.

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia (CML) is a Myeloproliferative neoplasm with an incidence of 1 to 2 cases per 100.000 adults. It represents about 15% of newly diagnosed cases of leukemia in adults.

This work consists of a retrospective study conducted within the Internal Medicine Department of the "Moulay Ismail" Military hospital in Meknes over a 12-year period starting from January 2002 to December 2014 and involving 40 cases followed for a CML.

The aim of this study is to analyze the epidemiological profile of the patients, as well as to study the therapeutic response to the different tyrosine kinase inhibitors, in addition to recognize the factors associated with the good response to the treatment.

The average age at diagnosis was 43.1 years with a sex-ratio of 1.

The most common reason for consultation was splenomegaly (90% of cases). The majority of patients (82,5%) were diagnosed in the chronic phase, 06 patients (15%) were in an accelerated phase and only one patient was in a blast phase (or 2,5%).

All patients received an hemogram and a karyotype tests.

The study of the BCR-ABL transcript by molecular biology was conducted in 9 cases to confirm the diagnosis of CML.

The hemogram objectivated hyperleukocytosis in 100% of the cases, the average leukocytosis was 164 260 elements/mm³, anemia in 37,5% of the cases and thrombocytosis in 35% of the cases with an average of 391 385 cells/mm³.

At the karyotype, 92,5% of the patients had translocation t (9; 22).

Molecular biology carried out in 9 patients detected the BCR-ABL transcript in 100% of the cases.

On the prognosis level, 42,5% of the patients had an intermediate risk, 37,5% a

high risk and 20% of the cases a low risk according to the Sokal Score.

On the therapeutic level, 55% of our patients received an initial cyto-reducing treatment based on hydroxyurea.

All patients received 400mg of Imatinib per day for first-line treatment except for 3 patients who received an initial dose of 600mg per day, of which 9 (or 22,5%) required the use of Nilotinib and Dasatinib for second-line treatment.

Of the 9 patients, 2 were placed on Dasatinib instead of Nilotinib as a third-line treatment for established resistance.

The overall survival without progression was 90% at five years.

Two cases of death were reported, the first due to septic shock and the second due to a blast transformation.

ملخص

ابيضاض الدم النقوي المزمن هو ورم نقوي تكاثري يصيب من 1 إلى 2 حالات لكل 100 000 بالغ. وهو يمثل حوالي 15 ٪ من حالات اللوكيميا التي يتم تشخيصها حديثا عند البالغين.

يتكون عملنا من دراسة استعادية أجريت ضمن قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى 12 عامًا بدءًا من يناير 2002 إلى دجنبر 2014 والتي تنطوي على الأربعون حالة المتبعة .

كان الهدف من دراستنا هو تحليل الصورة الوبائية للمرضى، لدراسة الاستجابة العلاجية لمثبطات " tyrosine kinase" المختلفة، والتعرف على العوامل المرتبطة باستجابة جيدة للعلاج.

يُناهز متوسط الأعمار في دراستنا هذه 43.1 سنة بمعدل جنس واحد.

كما كان السبب الأكثر شيوعا للاستشارات هو تضخم الطحال (90 ٪ من الحالات).

وقد تم تشخيص غالبية المرضى (82.5 ٪) في الطور المزمن ، ست مرضى (15 ٪) في الطور المتسارع بينما مريض واحد فقط في مرحلة اللوكيميا الحادة (2.5 ٪).

تلقى جميع المرضى فحص للصيغة الدموية و فحص للخريطة الصبغية.

أجري بحث عن نسخة " BCR-ABL" بواسطة البيولوجيا الجزيئية على تسع حالات لتأكيد تشخيص ابيضاض الدم النقوي المزمن.

تبين الصيغة الدموية عن تكثر للكريات البيضاء بنسبة 100 ٪ من الحالات، وكان متوسط عدد الكريات البيضاء 164 260 من العناصر / مم³، وفقر الدم في 37.5 ٪ من الحالات و كثرة الصفيحات في 35 ٪ من الحالات بمتوسط 391 385 خلية / مم³.

حسب الخريطة الصبغية 92.5 ٪ كان لديهم ازفاء ما بين الصبغيين 9 و 22.

البيولوجيا الجزيئية التي أجريت على تسع مرضى كشفت عن نسخة " BCR-ABL" في 100 ٪ من الحالات.

على مستوى التوقعات، 42.5 ٪ من مرضانا لديهم مؤشر خطر وسطي، 37.5 ٪ لديهم مؤشر خطر مرتفع و 20 ٪ من الحالات لديهم مؤشر خطر منخفض وفقا لمؤشر "Sokal".

على المستوى العلاجي، تلقى 55 ٪ من مرضانا بشكل بدئي علاجًا مخفضًا للخلايا يعتمد على "hydroxyurée".

تم وضع جميع المرضى على " Imatinib" يوميا كعلاج الخط الأول بجرعة 400 ملغ، باستثناء 3 حالات التي استدعت استخدام جرعة أولية 600 ملغ يوميا، 9 منهم (22.5 ٪) تطلبوا استخدام "Nilotinib" و "Dasatinib" كعلاج الخط الثاني.

من التسع مرضى، تلقى اثنان منهم " Dasatinib" بدلا من "Nilotinib" كخطوة ثالثة لعلاج المقاومة الراسخة.

بلغ معدل البقاء على قيد الحياة دون التقدم 90 ٪ في خمس سنوات.

كما تم الإبلاغ عن حالي وفاة ، الأولى بسبب الصدمة الإنتانية والثانية بسبب التحول الى اللوكيميا الحادة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Gonon–Demoulian R, Goldman J, Nicolini F. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 56–67. doi : 10.1684/bdc.2013.1876
- [2]. Treuil, P. (2008). La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Actualités Pharmaceutiques*, 47(473), 25–30. doi:10.1016/s0515-3700(08)70237-4
- [3]. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). (2004). *Pathologie Biologie*, 52(5), 238–240. doi:10.1016/j.patbio.2004.04.004
- [4]. Chomel, J.-C., Sorel, N., Mayeur-Rousse, C., & Turhan, A. G. (2009). Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 24(2), 69–85. doi:10.1016/j.immbio.2008.10.007
- [5]. Leguay, T., & Mahon, F.-X. (2005). Leucémie myéloïde chronique. *EMC – Hématologie*, 2(3), 187–205. doi:10.1016/j.emch.2005.07.001
- [6]. Clarke, C. J., & Holyoake, T. L. (2017). Preclinical approaches in chronic myeloid leukemia: from cells to systems. *Experimental Hematology*, 47, 13–23. doi:10.1016/j.exphem.2016.11.005
- [7]. Nasr, R., & Bazarbachi, A. (2012). Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés. *Pathologie Biologie*, 60(4), 239–245. doi:10.1016/j.patbio.2012.05.010
- [8]. Scholar, E. (2007). Chronic Myelogenous Leukemia.xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1–5. doi:10.1016/b978-008055232-3.60842-6

- [9]. An, X., Tiwari, A. K., Sun, Y., Ding, P.-R., Ashby, C. R., & Chen, Z.-S. (2010). BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: A review. *Leukemia Research*, 34(10), 1255-1268. doi:10.1016/j.leukres.2010.04.016
- [10]. Ledoux MP, Natarajan-Ame S. Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions. *mt2013* ; 19 (2) : 128-38
doi:10.1684/met.2013.040
- [11]. Hanlon, K., & Copland, M. (2017). Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*, 45(5), 287-291. doi:10.1016/j.mpmed.2017.02.004
- [12]. Costello, R., Bouabdallah, R., Sainty, D., Gastaut, J., & Gabert, J. (1996). La leucémie myéloïde chronique, aspects biologiques. *La Revue de Médecine Interne*, 17(3), 213-223. doi:10.1016/0248-8663(96)81248-3
- [13]. Maynadié, M. (2017). Épidémiologie des syndromes myéloprolifératifs chroniques. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(492), 29-32. doi:10.1016/s1773-035x(17)30161-2
- [14]. Précis d'hématologie et d'oncologie , R.Mertelsmann, M.Engelhardt, D.D.Berger , traduction supervisée par P.moreau et X.Leleu, section hémopathies malignes, LMC, page 444.
- [15]. Dine, G., Rehn, Y., Brahimi, S., Ali Ammar, N., Gaillard, B., Bocq, Y., & Fumagalli, G. (2013). Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 28(4), 201-206. doi:10.1016/j.immbio.2013.03.006
- [16]. R. Mertelsemenn, M. Engelhardt, D.P. Berger. *Precis d'hématologie et d'oncologie*. Springer-Verlag France, Paris 2011.
- [17]. Pharmacie clinique pratique en oncologie : Gilles Aulagne, Jean-Louis Cazin, François Lemare, Samuel Limat, chapitre 29 ,page 247.

- [18]. 250 examens de laboratoire, René Caquet 12^e édition page 148.
- [19]. Enright, H., & Bond, J. (2008). Chronic Leukemias. *Disease-a-Month*, 54(4), 242-255. doi:10.1016/j.disamonth.2007.12.005
- [20]. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., ... Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937-951. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
- [21]. Bhatia, R. (2018). Chronic Myeloid Leukemia. *Hematology*, 1055-1070. doi:10.1016/b978-0-323-35762-3.00067-6
- [22]. Thompson, P. A., Kantarjian, H. M., & Cortes, J. E. (2015). Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(10), 1440-1454. doi:10.1016/j.mayocp.2015.08.010
- [23]. Mughal, T. I., Radich, J. P., Deininger, M. W., Apperley, J. F., Hughes, T. P., Harrison, C. J., ... Daley, G. Q. (2016). Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica*, 101(5), 541-558. doi:10.3324/haematol.2015.139337
- [24]. Chronic myeloid leukemia treatment guidelines: Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cell Therapy. Brazilian Medical Association Guidelines Project - 2012
- [25]. Hasford, J., Baccarani, M., Hoffmann, V., Guilhot, J., Saussele, S., Rosti, G., ... Hehlmann, R. (2011). Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*, 118(3), 686-692. doi:10.1182/blood-2010-12-319038

- [26]. Dominique Bories, Agnès Devergie, Martine Gardembas-Pain, Mathieu Kuentz, Laurence Legros, François-Xavier Mahon, Franck Nicolini, Claude Preudhomme, Sophie Raynaud, Françoise Rigal-Huguet, Philippe Rousselot, Ali Turhan, Jacqueline Van Den Akker, François Guilhot. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*. 2003;9(6):497-512.
- [27]. Tulliez, M. (2003). Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique : L'imatinib (glivec®) implications pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie. *Revue Française Des Laboratoires*, 2003(358), 45-50. doi:10.1016/s0338-9898(03)90046-1
- [28]. Eclache, V., & Lejeune, F. (2002). Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Revue Française Des Laboratoires*, 2002(339), 27-31. doi:10.1016/s0338-9898(02)80137-8
- [29]. Sorel N, Cayssials É, Brizard F, Chomel JC. Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. *Ann Biol Clin* 2017 ; 75(2) : 129-45 doi:10.1684/abc.2017.1233
- [30]. Demarquet M, Labussière-Wallet H, Nicolas-Virelizier E, Nicolini FE. Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 859-866. doi : 10.1684/bdc.2011.1408.
- [31]. Baccarani, M., Deininger, M. W., Rosti, G., Hochhaus, A., Soverini, S., Apperley, J. F., ... Hehlmann, R. (2013). European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 122(6), 872-884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569

- [32]. Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., ... Hehlmann, R. (2009). Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 6041–6051. doi:10.1200/jco.2009.25.0779
- [33]. Baccarani, M., Castagnetti, F., Gugliotta, G., Palandri, F., & Rosti, G. (2014). TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6(1), 2014005. doi:10.4084/mjhid.2014.005
- [34]. Bardina, C., Tafzi, N., Declèves, X., Huet, E., & Chast, F. (2007). Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2007(395), 31–35. doi:10.1016/s1773-035x(07)80395-9
- [35]. Pophali, P. A., & Patnaik, M. M. (2016). The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *The Cancer Journal*, 22(1), 40–50. doi:10.1097/ppo.0000000000000165
- [36]. Rea D, et al. Recommandations 2015 du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique. *Bull Cancer* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.008>
- [37]. Stein, B., & Douglas Smith, B. (2010). Treatment options for patients with chronic myeloid leukemia who are resistant to or unable to tolerate imatinib. *Clinical Therapeutics*, 32(5), 804–820. doi:10.1016/j.clinthera.2010.05.003

- [38]. Bhamidipati, P. K., Kantarjian, H., Cortes, J., Cornelison, A. M., & Jabbour, E. (2012). Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, 4(2), 103–117. doi:10.1177/2040620712468289
- [39]. Chomel, J.-C. (2017). Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(492), 33–40. doi:10.1016/s1773-035x(17)30162-4
- [40]. Tulliez, M. (2011). Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2011. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2011(433), 33–40. doi:10.1016/s1773-035x(11)71002-4
- [41]. Jabbour, E. (2015). Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *American Journal of Hematology*, 91(1), 59–66. doi:10.1002/ajh.24249
- [42]. Orkin, S. H., & Zon, L. I. (2008). Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell Biology. *Cell*, 132(4), 631–644. doi:10.1016/j.cell.2008.01.025
- [43]. Guyotat, D. (2003). Cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion Clinique et Biologique*, 10(3), 206–208. doi:10.1016/s1246-7820(03)00070-3
- [44]. Ffrench, M., & Bryon, P. A. (1997). Place de la biopsie médullaire dans le diagnostic et le suivi des syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP). *Revue Française Des Laboratoires*, 1997(296), 59–64. doi:10.1016/s0338-9898(97)80168-0
- [45]. Émile, C. (2009). L'hématologie maligne, au carrefour de la cytologie et de la biologie moléculaire. *Option/Bio*, 20(418–419), 21–23. doi:10.1016/s0992-5945(09)70129-1

- [46]. Francia, T., Hanna, J., & Herault, O. (2013). Apport du laboratoire d'analyses de biologie médicale à l'exploration des hyperleucocytoses. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 28(4), 216–222. doi:10.1016/j.immbio.2013.04.007
- [47]. Soverini, S., De Benedittis, C., Mancini, M., & Martinelli, G. (2016). Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. *The Oncologist*, 21(5), 626–633. doi:10.1634/theoncologist.2015-0337
- [48]. Apperley, J. F. (2015). Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, 385(9976), 1447–1459. doi:10.1016/s0140-6736(13)62120-0
- [49]. Goldman, J. M. (2004). Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*, 32(6), 70–71. doi:10.1383/medc.32.6.70.36660
- [50]. Thierry Lavabre–Bertrand, Eric Jourdan, Jean Paul Bureau, Pierre Blanc. Foie et syndromes myéloprolifératifs. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 136–145.
- [51]. Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique, el mouhdi ghizlan, Thèse N° 186/15.
- [52]. Messaoudi Nabila, Leucémie myéloïde chronique chez l'adulte, étude rétrospective sur 69 cas au CHU Bejaia, 2016.
- [53]. Cédric Yann Aimé Kraidy KOHOBBO – leucémie myéloïde chronique ; expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat – thèse 340/2016.
- [54]. Amal Jamal eddine Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie ciblée, faculté de médecine Marrakech Thèse N° 107 /2018.
- [55]. AGHARBI Fatima–Zahra. La leucémie myéloïde chronique : avancées diagnostiques et thérapeutiques. Faculté de médecine de Fès 2008 86–08.

- [56]. Pignon J.M., editor, Translocation bcr-abl: méthodes diagnostiques et intérêt clinique. Annales de Biologie Clinique; 1998.
- [57]. Druker BJ et al. Five year follow of patients receiving imatinib for CML: IRIS Study- N.Engl Med 2006 ;355 :2408-2418
- [58]. Taoussi S., S. Chebrek, S. Oukid, M. T. Abad. Application du caryotype et de l'hybridation in situ fluorescente (FISH) l'hybridation in situ fluorescente (FISH) dans la leucémie myéloïde chronique. Service hématologie, EHS ELCC Blida Service d'hématologie, EHS ELCC Blida, document : VII congrès national d'hématologie, Mai 2010.
- [59]. Hamladji Rose Marie, Belhani Meriem, Ardjoun Fatma Zohra, Abad Mohand Tayeb, Touhami Hadj, Ait Ali Hocine, Zouaoui Zahia, Bekadja Mohamed Amine, Ahmed Nacer Redhouane, Boudjerra Nadia, Sidi Mansour Nourredine, Ainas Lahlou, Mesli Naima, Griffi Fatiha, Hamdi Salima, Saidi Mahdia, Benakli Malek, Belakehal Salah Eddine, Saidi Djamel. Leucémie myéloïde chronique, Aspects épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie, Revue Algérienne d'Hématologie N° 3. Septembre 2010, p. 1-42.
- [60]. Hughes, T. P., Hochhaus, A., Branford, S., Muller, M. C., Kaeda, J. S, Foroni, L. (2010). Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood, 116(19), 3758-3765. doi:10.1182/blood-2010-03-273979.

- [61]. Cortes, J. E., Saglio, G., Kantarjian, H. M., Baccarani, M., Mayer, J., Boqué, C., ... Hochhaus, A. (2016). Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(20), 2333–2340. doi:10.1200/jco.2015.64.8899.
- [62]. Jabbour, E. (2015). Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *American Journal of Hematology*, 91(1), 59–66. doi:10.1002/ajh.24249.
- [63] Saglio, G., Kim, D.-W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Lobo, C., ... Kantarjian, H. M. (2010). Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 362(24), 2251–2259. doi:10.1056/nejmoa0912614.
- [64] Kantarjian, H., Shah, N. P., Hochhaus, A., Cortes, J., Shah, S., Ayala, M., ... Baccarani, M. (2010). Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 362(24), 2260–2270. doi:10.1056/nejmoa1002315.
- [65] Maynadié M., Le Guyader-Peyrou S., Delafosse P., Mounier M., Collignon A., Troussard X., Monnereau A. Leucémie Myéloïde Chronique. *Revue : Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 (Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim – Partie 2 – Hémopathies malignes)*, 2013, vol. 2, p.68–71.
- [66] M.H Guerraoui . Leucémie myéloïde chronique : aspects évolutifs et thérapeutiques. Thèse en médecine. Faculté de MED V de Rabat 1997 ; 225.